

Aus der Medizinischen Poliklinik-Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. D. Schlöndorff

Prädiktive Wertigkeit von IVUS-Parametern für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Elke Pichlmeier
aus
München

Jahr
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K.Theisen

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Ch. Kupatt
PD Dr. med. Ch. Spes

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. V. Klauss

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2004

Verwendete Abkürzungen:

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB:	Aortocoronarer Venenbypass
BMI:	Body Mass Index
CMV:	Cytomegalie Virus
EKG:	Elektrokardiogramm
HDL:	High Density Lipoprotein
HLA:	Human Leucocyte Antigen
HMG-CoA:	Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-CoA
IVUS:	Intravaskulärer Ultraschall
JÜR:	Jahres-Überlebensrate
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
LAD:	Ramus descendens anterior
LKA:	Linke Koronararterie
LDL:	Low Density Lipoprotein
PTCA:	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
RKA:	Rechte Koronararterie
RCX:	Ramus circumflexus
RR:	Relative Rate
SD:	Standardabweichung
UKG:	Herzultraschall

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG	6
1.1. Geschichte der Herztransplantation	6
1.2. Langzeitproblem Vaskulopathie	6
1.2.1. Pathophysiologie	6
1.2.2. Pathogenese	7
1.2.3. Diagnose	8
1.2.4. Prophylaxe und Therapie	9
1.3. Ziele der Studie	10
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1. Patienten	12
2.2. Nicht-invasive Prädiktoren	13
2.2.1. Prädiktoren	13
2.2.2. Klassifizierung der Parameter	14
2.3. Invasive Prädiktoren	14
2.3.1. Angiographie	14
2.3.2. IVUS	15
2.3.2.1. Durchführung	15
2.3.2.2. Auswertung	16
2.4. Statistik	18
3. ERGEBNISSE	20
3.1. Nicht-invasive Prädiktoren	20
3.1.1. Stammdaten	20
3.1.2. Weitere nicht-invasive Prädiktoren	20
3.2. Invasive Prädiktoren	22
3.2.1. Angiographie	22
3.2.2. IVUS	23
3.3. Ereignisse und Prädiktoren	24
3.3.1. Klinische Ereignisse	24
3.3.2. Prognostische Wertigkeit der Prädiktoren	26
3.3.2.1. Nicht-invasive Prädiktoren	26
3.3.2.2. Invasive Prädiktoren	29
3.4. Das Prädiktionsmodell	32

4. DISKUSSION	37
4.1. Nicht-invasive Prädiktoren	38
4.1.1. Stammdaten	38
4.1.2. Weitere nicht-invasive Parameter	38
4.2. Invasive Prädiktoren	40
4.2.1. Angiographie	40
4.2.2. IVUS	42
4.3. Prognostische Wertigkeit der Prädiktoren	42
4.3.1. Klinische Ereignisse	42
4.3.2. Die Prädiktoren	42
4.3.2.1. Das relative Gewicht	43
4.3.2.2. Die Angiographie	44
4.3.2.3. Der maximale Plaqueindex	44
4.3.2.4. Nicht-signifikante Parameter	45
4.3.3. Das Prädiktionsmodell	46
5. ZUSAMMENFASSUNG	48
6. ANHANG	50
6.1. Literaturverzeichnis	50
6.2. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	56
6.3. Danksagung	57
6.4. Lebenslauf	58

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Herztransplantation

Seit Christiaan Barnard 1967 die erste Herztransplantation am Menschen durchführte, hat sich diese zu einer weltweit anerkannten Behandlungsform vieler Patienten mit konservativ nicht mehr therapierbaren Herzerkrankungen etabliert.

Bisher wurden weltweit mehr als 40000 Herztransplantationen durchgeführt. Aufgrund besserer Operationstechniken, der Möglichkeit der Bewältigung von Infektionen durch neue Antibiotika und der Verhinderung von akuten Abstoßungsreaktionen durch Immunsuppressiva (speziell nach der Einführung von Cyclosporin A; Hosenpud et al. 1995) hat sich die Überlebensrate der Patienten rapide verbessert. So liegt z.B. die 5-JÜR bei mehr als 65% (Bourge et al. 1993, Sharples et al. 1991).

1.2. Langzeitproblem Vaskulopathie

Nachdem die Gefahr eines frühen Todes nach Transplantation (Sharples et al. 1991, Conraads et al. 1998) aufgrund von Infektionen oder akuten Abstoßungsreaktionen durch Antibiotika und die lebenslange Immunsuppressionstherapie (Largiadèr 1996), bestehend aus Cyclosporin bzw. Tacrolimus und/oder Azathioprin und Prednisolon, nicht mehr das Hauptproblem darstellt, rückt nun die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie, einer besonderen Form der Arteriosklerose, in den Vordergrund. Sie ist die Hauptursache für Mortalität und Morbidität bei Patienten jenseits des ersten postoperativen Jahres (Ardehali et al. 1993, Gao et al. 1987, Weis et al. 1997) und kommt gleichwohl bei Kindern, Erwachsenen und auch Patienten mit kombinierter Herz-Lungen-Transplantation vor (Billingham 1994).

1.2.1. Pathophysiologie

Die Transplantatvaskulopathie manifestiert sich sowohl in intramuralen als auch epikardialen Arterien und Venen (Billingham 1992). Dabei sind nur die Gefäße des Transplantates

inklusive des zugehörigen Aortensegmentes betroffen, während sämtliche eigene Gefäße des Empfängers davon verschont bleiben (Weis et al. 1997).

Im Gegensatz zur herkömmlichen Arteriosklerose mit hauptsächlich umschriebenen Stenosen findet sich hier vorwiegend ein konzentrisch und diffus obliterierender Prozess. Eine progressive Intimahyperplasie steht in direktem Zusammenhang mit der Zeit nach Transplantation. Frühe Veränderungen sind diffuse Intimaverdickungen, bestehend aus umstrukturierter glatter Muskulatur, Makrophagen bzw. Monozyten und Lymphozyten, oder eine Vaskulitis. Später finden sich Atherome sowie diffuse intra- und extrazelluläre Anhäufungen von Lipiden in Intima und selten Media. Es existieren unterschiedliche Arten von Plaques (pigmentiert, nicht-pigmentiert), für deren Entwicklung jeweils auch andere Risikofaktoren angenommen werden (Mehra et al. 1997).

1.2.2. Pathogenese

Die Ätiologie der Transplantatvaskulopathie ist multifaktoriell, jedoch wird mittlerweile ein hauptsächlich auf immunologischen Faktoren beruhender Prozess, verstärkt durch nicht-immunologische Risikofaktoren, angenommen (Weis et al. 1997). Die schnellste Entwicklung findet innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation statt. Die frühen Veränderungen nimmt man als vom Donor übertragen an; sie sind hauptsächlich von proximaler, fokaler und nicht- zirkumferentieller Art und Weise. Später kommen dann die durch immunologische Faktoren hervorgerufenen Veränderungen zum Tragen.

Diese stellt man sich wie folgt vor (Treasure et al.1995):

Zunächst entsteht ein Endotheldefekt der Intima, eventuell aufgrund einer Antwort auf verschiedene HLA- oder andere Antigene oder auch aufgrund von Zytokinen, die z.B. wegen einer Infektion mit CMV oder eines erhöhten LDL-Spiegels gebildet werden. Eine Glukoseintoleranz oder Insulinresistenz sind ebenfalls Prädiktoren eines solchen Prozesses. Auch verlängerte Ischämiezeiten beim Transport des zu transplantierenden Organes führen zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die dann die Intima angreifen.

Nachdem der Defekt im Endothel vorhanden ist, finden in einem zweiten Schritt Thrombusanlagerungen, Leukozytenadhäsionen, Vasokonstriktion, Entzündung und eine

Vermehrung der glatten Muskulatur statt, was wiederum zur Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren und somit zur Entwicklung der Vaskulopathie führt. Dieser initial immunologischen Entzündungsreaktion folgt schließlich eine unspezifische.

Die Vaskulopathie ist jedoch nicht ausschließlich erworben, da bereits unmittelbar nach der Transplantation erhebliche und damit spenderbedingte arteriosklerotische Veränderungen vorkommen können. Sie ist also auch zum Teil übertragen und beeinflusst möglicherweise die weitere Progression (Klauss et al. 1997a, St.Goar et al. 1992, Tuzku et al. 1995). Neuere Untersuchungen weisen auch auf ein teilweise infektiöses Geschehen hin. So zeigte sich bei einer Studie an 54 Patienten eine Korrelation von Chlamydia pneumoniae IgG-Titern mit der Schwere der Vaskulopathie (Subramanian et al. 2002). Chlamydieninfektionen werden schon seit längerem in Verbindung mit Arteriosklerose gebracht, und bei Herztransplantierten sind oft hohe IgG-Titer gegen Chlamydien festgestellt worden.

1.2.3. Diagnose

Aufgrund der funktionellen Denervierung des transplantierten Herzens verläuft die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie häufig asymptomatisch, ohne Anzeichen des für eine Myokardischämie oder eines Myokardinfarktes typischen Angina pectoris-Schmerzes. Die ersten klinischen Manifestationen sind deshalb oft ventrikuläre Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder plötzlicher Herztod.

Aus diesem Grund sind bei diesen Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen nötig. Nicht-invasive Methoden wie Belastungs-EKG, Thallium-Szintigraphie oder Belastungs-Radionuklid-Ventrikulographie sind weder sensitiv noch spezifisch genug (Smart et al. 1991). Die Streß-Thallium201-Szintigraphie zeigte sich bei Verhoeven et al. 1996 als wichtiger Prädiktor für das Überleben, unterschiedliche Ergebnisse existieren über den Nutzen des Streß-UKG (Akosah et al 1994, Cohn et al. 1996).

Deshalb werden in den meisten Zentren bei diesen Patienten jährliche Kontrollangiographien durchgeführt, seit einigen Jahren gemeinsam mit IVUS. Die Angiographie alleine ist diesbezüglich jedoch keine ausreichend sensitive Methode, da der vorhandene Schaden häufig unterschätzt wird. Die Aussagekraft ist auf die Lumenmorphologie beschränkt, der Aufbau

der Gefäßwand kann nicht beurteilt werden. Eine Stenose wird also nur durch die Minderung des Gefäßdurchmessers erkannt, die Bestimmung des Stenosegrades beruht auf dem Vergleich mit einem als gesund angenommenen Referenzsegmentes. Da jedoch gerade bei der Transplantatvaskulopathie oft diffuse Wandveränderungen vorliegen, bedeutet das, dass Segmente mit einer bereits erheblichen Intimaverdickung fälschlicherweise als normales Referenzsegment bezeichnet werden könnten und es somit zu einer Unterschätzung der Schwere der Erkrankung kommt (Johnson et al. 1991, St. Goar et al. 1992, Pflugfelder et al. 1993). Auch die während der Angiographie gemessene linksventrikuläre Auswurfleistung zeigt keine Korrelation zur Schwere der vorhandenen Vaskulopathie.

Die Methode der Wahl ist der intravaskuläre Ultraschall IVUS (St. Goar et al. 1992, Ventura et al. 1992, Mehra et al. 1995, Rickenbacher et al. 1995). Dabei wird nach einer erfolgten angiographischen Untersuchung eine Sonde mit Ultraschallkopf möglichst weit in die Peripherie der Koronararterien vorgeschoben. Nachdem die Ultraschallwellen das Gewebe bis zu einer bestimmten Tiefe durchdringen, sind bei diesem Verfahren Lumen- und Wandveränderungen der Intima, Media und Adventitia beurteilbar. Somit sind sowohl Aussagen über Diameter und Zirkumferenz des freien Lumens als auch eine genaue Einschätzung von qualitativer und quantitativer Plaquelast und -dicke möglich. Die Anwesenheit einer Intimaverdickung im intravaskulären Ultraschall ist prädiktiv für die zukünftige Entwicklung einer auch in der Angiographie sichtbaren Vaskulopathie (Liang et al. 1996).

1.2.4. Prophylaxe und Therapie

Es existieren vielfältige medikamentöse Ansätze zur Verhinderung bzw. Minderung einer Transplantatvaskulopathie:

So berichteten Schroeder et al. 1993 von einem möglichen positiven Nutzen von Diltiazem und anderen Calcium-Kanal-Blockern; im gleichen Jahr erzielten Kobayashi et al. und 1995 auch Mehra et al. gute Ergebnisse bei der Therapie mit ACE-Hemmern. Auch HMG-CoA-Hemmer (Escobar et al. 1994) oder höhere Immunsuppressivadaosen (Mehra et al. 1995) wurden diskutiert. Tierversuche zeigten ein längeres Überleben des Transplantates und sogar einen Rückgang der Intimaproliferation unter der Therapie mit dem Antimetaboliten

Mycophenolatmofetil und den Antizytokinen Leflunomid und Rapamycin (Schmid et al. 1995, Xiao et al. 1995).

Minimal-invasive Techniken wie eine PTCA oder Atherektomie als auch die operative Anlage von Bypässen zeigen zwar gute Kurzzeitergebnisse vor allem bei fokalen Obstruktionen (Pethig et al. 2000), auf lange Sicht ist der Outcome der Patienten aufgrund der diffusen Natur der Veränderungen jedoch nicht wesentlich verbessert. March et al. zeigten 1995 in einer kleinen Studie an 12 Patienten eine Verbesserung der Myokardperfusion durch transmyokardiale Laserrevaskularisierung, es fehlen jedoch Langzeitergebnisse.

Der letzte Ausweg bei stark fortgeschrittener Transplantatvaskulopathie ist schließlich eine Retransplantation. Die Überlebenszeiten sind jedoch kürzer als nach der ersten Transplantation (Gao et al. 1988, Ensley et al. 1992, Hosenpud et al. 1994, Ventura et al. 1995), ein höheres Maß an HLA-Sensibilisierung mit schnelleren Abstoßungen ist einer der Gründe dafür.

1.3. Ziele der Studie

Wie ein Großteil der bisher durchgeführten Studien zeigt, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Transplantatvaskulopathie und kardialen Ereignissen. Mehra et al. und Rickenbacher et al. waren 1995 die ersten Arbeitsgruppen, die mittels IVUS bewiesen, dass bei Patienten nach Herztransplantation diejenigen mit einer geringeren Plaquedicke weniger kardiale Ereignisse aufzuweisen hatten als jene mit einer ausgeprägteren Plaquedicke. IVUS käme somit ein prädiktiver Stellenwert in Bezug auf kardiale Ereignisse nach Herztransplantation zu.

Nachdem durch diese Untersuchungsmethode jedoch nicht unerhebliche Kosten für das Gesundheitssystem entstehen, ist die klinische Relevanz erst gegeben, wenn zusätzlich zu der nötigenfalls immer gleichzeitig durchgeführten Angiographie eine signifikante prognostische Aussagekraft bezüglich kardialer Ereignisse gegeben ist.

Dies herauszufinden, unter der Berücksichtigung anderer potentieller Prädiktoren, war das Ziel dieser Arbeit. Des weiteren sollte die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse mittels

eines leicht zu verstehenden Scores gegeben sein, um die am meisten gefährdeten Patienten herauszufiltern. Bei denjenigen mit einem geringeren Risiko für ein kardiales Ereignis könnten dann die Untersuchungsintervalle sukzessive vergrößert werden, was dem Patienten Unannehmlichkeiten, Schmerzen und Nebenwirkungen sowie dem Gesundheitssystem Kosten ersparen würde. Die Angiographie ist eine invasive Prozedur mit nicht unerheblichen Belastungen der Niere durch das Kontrastmittel, einer Strahlenbelastung und anderen, wenn auch seltenen Komplikationen (Hausmann et al. 1995). Die IVUS-Untersuchung ist nur selten von Komplikationen begleitet, die häufigsten sind Gefäßspasmen während der Untersuchung (Hausmann et al. 1995).

Der Nutzen einer jährlichen Untersuchung besteht in der Möglichkeit einer aktuellen Einschätzung des individuellen Risikos eines Patienten und in der frühzeitigen Erkennung stark progredienter Formen der Transplantatvaskulopathie mit schneller Möglichkeit zur Intervention.

Die Arbeit wurde in Kooperation mit dem Studiengang ‚Public Health‘ der LMU München durchgeführt. Aufgrund des umfangreichen Datensatzes erfolgte eine gemeinsame Datengewinnung. Die statistischen Modelle sind ausführlich in einer eigenen Masterarbeit des Studiengang ‚Public Health‘ erläutert. Ergebnisse dieser Masterarbeit wurden in der vorliegenden Dissertation mit verwendet.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Die Studienpopulation dieser retrospektiven Kohortenstudie bestand aus 203 herztransplantierten Patienten (165 Männer, 38 Frauen; mittleres Alter 46,6 Jahre) aus zwei medizinischen Zentren (Klinikum Innenstadt München und Medizinische Hochschule Hannover, verschlüsselt Zentrum I und II). Die zu Grunde liegenden Erkrankungen waren Kardiomyopathien, koronare Herzkrankheit oder andere Ursachen für eine terminale Herzinsuffizienz.

Bei sämtlichen Patienten wurde im Zeitraum von Juli '92 (I) bzw. Mai '95 (II) bis März '98 ergänzend zur Angiographie eine IVUS-Untersuchung durchgeführt. Außer diesen invasiven Messungen wurden Charakteristika von Spendern und Empfängern sowie immunologische und nicht-immunologische Parameter (jeweils der Mittelwert des ersten Jahres nach Transplantation), ausgewählt nach dem bisherigen Kenntnisstand der Literatur, als potentielle Prädiktoren für kardiale Ereignisse für jeden Patienten erhoben.

Zielgröße waren das Auftreten und der Zeitpunkt eines kardialen Ereignisses (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod bzw. Herz-Kreislauf-Versagen, Revaskularisierung, Re-Transplantation bzw. Listing) zwischen der Transplantation und der ersten IVUS-Untersuchung. Falls bei einem Patienten im Verlauf der Studie mehr als ein kardiales Ereignis auftrat, wurde zur Berechnung der Überlebenszeit nur das erste Ereignis berücksichtigt. Patienten wurden zensiert (ausgeschlossen) bei Tod durch Abstoßung, Infektion oder andere Gründe, als auch bei Auftreten eines kardialen Ereignisses vor der ersten IVUS-Untersuchung oder bei Austritt aufgrund sonstiger Ursachen (z.B. Umzug). Beobachtungsende für alle Patienten ohne Auftreten eines kardialen Ereignisses war der 30.6.1998.

Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie (Prednisolon, Azathioprin, Cyclosporin A, Tacrolimus). Abstoßungen wurden je nach Schweregrad (entsprechend der Hannover-Klassifikation) therapiert.

2.2. Nicht-invasive Prädiktoren

In zahlreichen Studien wurde die Bedeutung der klassischen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Gewicht, erhöhter Blutdruck und erhöhte Blutfette für die Entwicklung der KHK bei der Normalbevölkerung gezeigt (Manson et al. 1992, Newton et al. 1992, Castelli et al. 1992, Ho et al. 1993, Tunstall et al. 1994). Auch für herztransplantierte Patienten ist zwischen bestimmten Faktoren und einer Vaskulopathie bzw. kardialen Ereignissen ein Zusammenhang beschrieben worden (Hauptmann et al. 1995). Hinzu kommen jedoch noch Charakteristika von Spender und Empfänger vor Transplantation als auch von Empfänger nach Transplantation und personenungebundene Werte, wie die Ischämiezeit des Organs, die die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen (Sharples et al. 1991, Bourge et al. 1993, Mehra et al. 1997).

2.2.1. Prädiktoren

Zu den Stammdaten zählen das Alter und das Geschlecht von Spender und Empfänger, die Geschlechterkombination, die Ischämiezeit des Transplantats, die Grunderkrankung des Empfängers (koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie und andere) und der jeweilige Klinikursprung.

Als immunologische Prädiktoren wurden die maximale Stärke der Abstoßungen (International Grading System nach Billingham et al. 1990), die Anzahl behandelter Abstoßungen (eine Behandlung ist nötig bei Grad 3 und 4 des o.g. Gradingssystems) und die Art der immunsuppressiven Medikation (Cyclosporin A, Tacrolimus, Azathioprin, Prednisolon) innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation erhoben.

Die nicht-immunologischen Prädiktoren umfassen die jeweiligen Mittelwerte des ersten Jahres nach Transplantation von Body Mass Index, Blutdruck, Gesamtcholesterinspiegel (Differenzierung in LDL und HDL lag bei den frühtransplantierten Patienten nicht vor und stand somit nicht zur Verfügung), Triglyzeriden und Blutzucker. Außerdem wurde jede länger als 180 Tage dauernde Medikation mit Lipid-, Blutdruck- oder Blutzuckersenkern erfasst.

2.2.2. Klassifizierung der Parameter

Die Einteilung der nicht-invasiven Prädiktoren wurde wie folgt festgelegt: Das Empfängeralter wurde aufgrund eines U-förmigen Zusammenhangs mit kardialen Ereignissen (Sharples et al. 1991) anhand der Terzentile in drei Kategorien eingeteilt (40/55 Jahre). Beim Spenderalter liegt der Cutpoint bei 35 Jahren (Johnson 1992, Mehra et al. 1995), bei der Ischämiezeit bei 160 min (Verhoeven et al. 1996). Die Abstoßungen wurden in keine bzw. jegliche behandelte Abstoßung eingeteilt und die maximale Stärke nach Mehra et al (1997) festgelegt. Die Grenze für das relative Gewicht liegt bei dem gängigen Wert von 25 kg/m² und für den Blutdruck systolisch bei 140 mmHg, diastolisch bei 90 mmHg (beides v. Classen et al., 1998). Beim Gesamtcholesterinspiegel wurde ein Cutpoint von 200 mg/dl gewählt, während beim Blutzucker 100 mg/dl die Grenze darstellt (beides Thomas, 1998). Die Triglyzeride wurden in drei Gruppen eingeteilt (150/250 mg/dl) (Mehra et al. 1995). Alle restlichen Variablen wurden in ihrer ursprünglichen Form belassen.

2.3. Invasive Prädiktoren

2.3.1. Angiographie

Alle Patienten unterzogen sich einem diagnostischen Links- und Rechtsherzkatheter mit Endomyokardbiopsie über den femoralen Zugang. Dafür wurde ein Führungskatheter über die Arteriae femorales und die Aorta in das Koronarostium plaziert, über den dann Kontrastmittel injiziert wurde. Danach fertigte man mehrere Projektionen sowohl vom linken als auch vom rechten Koronarsystem an.

Die Beurteilung der Gefäßmorphologie (Schweregrad der Angiographie) erfolgte anhand eines 5-stufigen Scores (Hannoverklassifikation, Pethig et al. 1998). Pro analysiertem Gefäßsegment (Segmentaufteilung nach Galbraith et al., s. Abb. 2.1.) wurde die am stärksten ausgeprägte Veränderung (Referenz ist dabei das angrenzende Gefäßsegment) entsprechend dem Score bewertet. Danach erfolgte die Zusammenfassung der Schweregrade in 2 Kategorien (vergleichbare Studien Uretsky et al. 1992, Rickenbacher et al 1995b, Wahlers et

al. 1996, Gao et al. 1997). Die Klasse der unauffälligen Angiographien entspricht Wandunregelmäßigkeiten $<30\%$, die der auffälligen $\geq 30\%$ (Sharples et al, 1991).

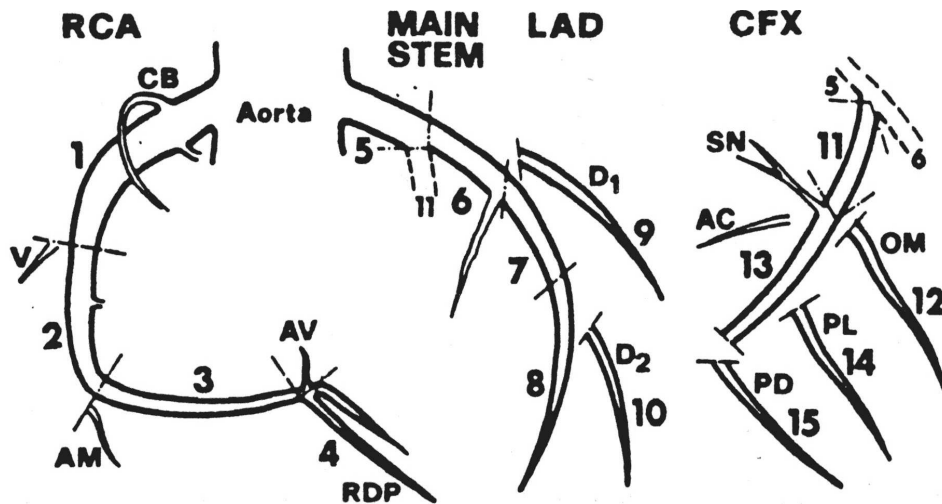


Abb. 2.1. Segmenteinteilung nach Galbraith

2.3.2. IVUS

2.3.2.1. Durchführung

Nach Abschluß der Koronarangiographie erfolgte die intravaskuläre Ultraschallbildgebung durch ein mechanisches System (Vingmed Corp.) mit einem 30 Mhz 2,9-F-Schallkopf (CVIS Inc., California). Es wurden bis zu 3 epikardiale Gefäße ausgewählt, die in der Koronarangiographie einen geeigneten, geradlinigen Gefäßverlauf und einen ausreichenden Lumendiameter aufweisen mussten. Bei allen Patienten bestand eine wirksame Antikoagulationstherapie entsprechend einer Hämochromzeit größer 250s.

Nach Positionierung des 0,014 inch. Führungsdrahtes und intrakoronarer Injektion von 0,25 mg Nitroglycerin wurde der Bildgebungskatheter unter röntgenologischer Kontrolle durch einen 8-F-Führungskatheter bis in die Gefäßperipherie der linken und/oder der rechten Koronararterie vorgeführt. Vor Beginn des motorischen Rückzugs (1mm/s) wurde die Position des Transducers angiographisch dokumentiert und im Verlauf des Rückzugs unter simultaner Videoregistrierung (S-VHS) auf dem Audiokanal kommentiert. Die Zuordnung zu

proximalen, medialen und distalen Segmenten orientierte sich am Abgang größerer Seitenäste.

2.3.2.2. Auswertung

Die Videosequenzen aller Gefäßsegmente wurden Bild für Bild analysiert und die Stellen mit dem jeweils größten prozentualen Plaqueanteil identifiziert. Mit quantitativen Messungen (Tape Measure, Indec Systems Inc., California) wurden folgende Parameter für jeden einzelnen Patienten ermittelt (s. Abb. 2.2, 2.3a, 2.3b):

- Maximale Plaquedicke (max. Abstand zwischen Lumen- und Adventitiagrenze)
- Maximale Plaquefläche (max. Differenz aus Gefäß- und Lumenfläche)

Bei beiden wurde der größte Wert aller analysierten Stellen für die Auswertung benützt.

- Plaqueindex (Quotient aus Plaquefläche und Gefäßfläche (x100)), sowohl maximaler als auch mittlerer (Summe der Indices dividiert durch die Anzahl der Segmente)

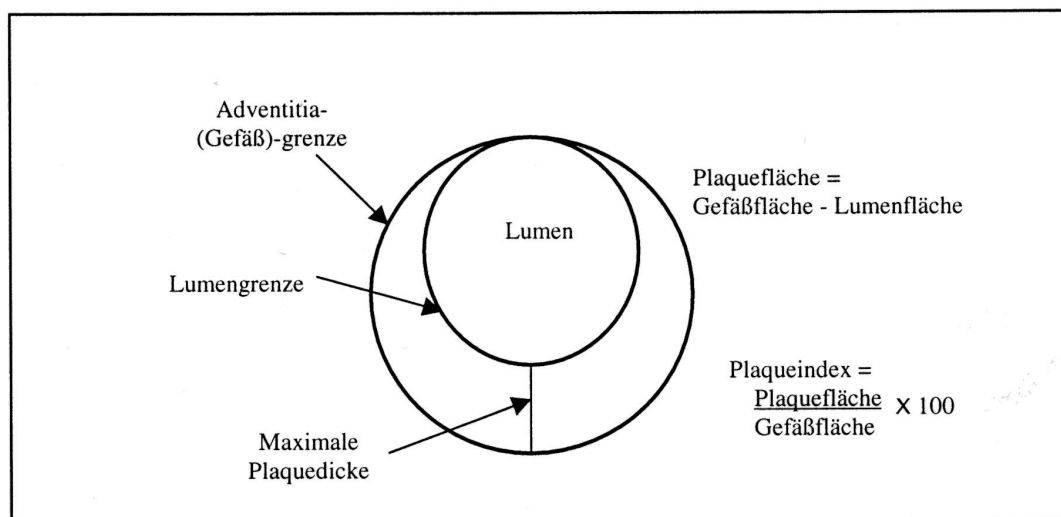


Abb. 2.2: Schematische Darstellung eines mit der IVUS-Untersuchung erhaltenen Gefäßabschnittes sowie der abgeleiteten Messwerte (nach Klauss et al. 1997b).

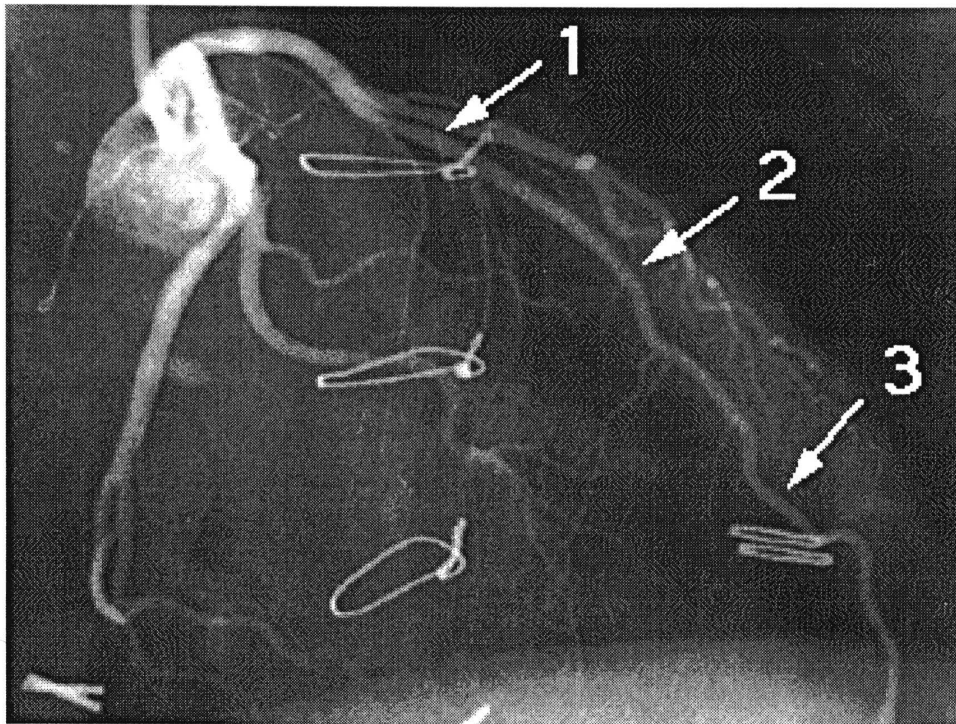


Abb. 2.3a: *Koronarangiogramm der LCA eines herztransplantierten Patienten in RAO-Projektion. Die Zahlen kennzeichnen die Lokalisationen der in Abb. 2.2b dargestellten IVUS-Bilder.*

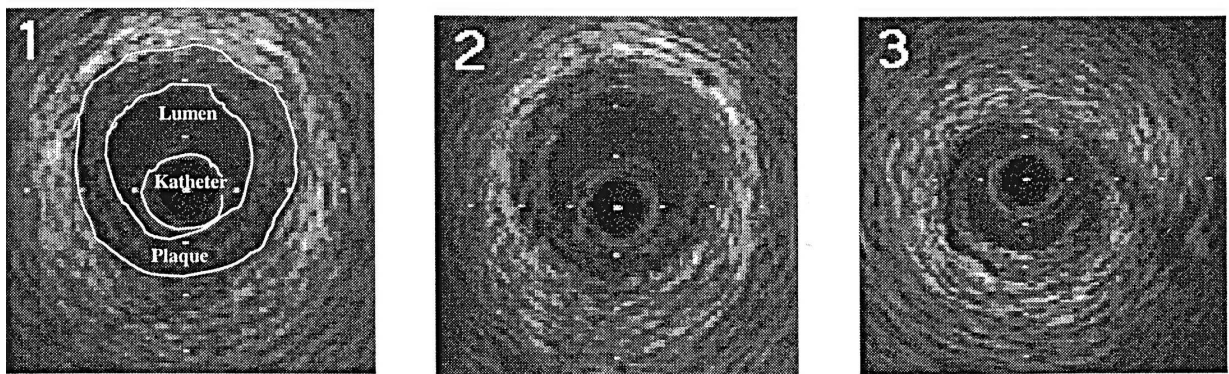


Abb. 2.3b: *Intravaskuläre Ultraschallbilder mit konzentrischer Stenosierung. Aufgrund der kompensatorischen Vergrößerung der Gefäßwand findet sich nur eine geringe Einengung des Lumens.*

Der Schweregrad bzw. die Relevanz der mit IVUS erfassten Veränderungen wurde in jeweils zwei Kategorien eingeteilt. Der Cutpoint für die maximale Plaquedicke liegt bei 0,5mm (Mehra et al.1995, Schroeder et al. 1993), während bei den anderen erfassten IVUS-Parametern jeweils der Median die maßgebliche Grenze bildet. Dieser liegt für die maximale Plaquefläche bei 4,5mm², für den maximalen Plaqueindex bei 30% und den mittleren Plaqueindex bei 15%.

Des weiteren wurde das Verteilungsmuster der arteriosklerotischen Veränderungen anhand der Lokalisation des Plaques mit der größten axialen Ausdehnung und der longitudinalen Ausdehnung der Arteriosklerose untersucht. So ergaben sich Erkenntnisse über einen mehr exzentrischen oder zirkumferentiellen bzw. fokalen oder segmentüberschreitenden Aufbau der arteriosklerotischen Veränderungen.

Außerdem ging für jeden Patienten die Zeit zwischen der Transplantation und der ersten IVUS-Untersuchung (Zeit nach Transplantation) in die Berechnungen mit ein.

2.4. Statistik

Die Deskription der einzelnen Einfluss- und Zielgrößen erfolgte mit geeigneten Parametern (Mittelwerte, Quartile, absolute und relative Häufigkeiten) und Streuungsmaßen (Standardabweichung, Spannweite). Die Überlebenszeitdaten (Zeitraum 1. IVUS-Untersuchung bis kardiales Ereignis bzw. Zensur) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Für einige Parameter (Dosierungen, Therapien, Laborwerte) lagen zum jeweiligen Zeitpunkt der IVUS-Untersuchungen keine aktuellen Werte vor. Hier wurden die letzten verfügbaren Messungen verwendet.

Die analytische Auswertung erfolgte zur Identifikation von Prädiktoren für kardiale Ereignisse. Anhand dieser sollten dann verschiedene Risikogruppen definiert werden. Eine bivariate Analyse wurde mithilfe des Log-Rank-Tests bzw. des Log-Rank-Tests auf Trend zur Vorauswahl bestimmter eventuell prädiktiver Variablen für das multivariable Modell durchgeführt. Nur potentielle Prädiktoren mit dem Signifikanzniveau von $<0,20$ gingen in die multiple Regressionsanalyse mit dem Proportional Hazards Modell nach Cox ein, in welchem die Variablenselektion mit der „backward“-Methode erfolgte, d.h. ausgehend von dem Modell

mit sämtlichen Variablen des bivariaten Screenings werden nacheinander diejenigen Variablen aus dem Modell entfernt, die sich für die prädiktive Aussagekraft des Modells als nicht signifikant erweisen. Die verwendete Teststatistik war der Likelihood Ratio Test, für den ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt wurde. So sollte erreicht werden, dass letztendlich nur wenige wichtige Variablen im Modell verbleiben, um einen Überoptimismus und somit eine eingeschränkte Aussagekraft zu vermeiden und die Verwendbarkeit bezüglich zukünftiger Populationen zu erleichtern.

Da die Korrelation zwischen den einzelnen IVUS-Parametern für die multiple Analyse zu stark war, wurde vor dieser mittels eines Kovariablenmodells der maximale Plaqueindex als der aussagekräftigste mit der geringsten Devianz ausgewählt. Außerdem wurden zwischen den Parametern der Angiographie und des IVUS Interaktionen überprüft, die zu einer Verfälschung des Ergebnisses beitragen könnten. Interaktionen fanden statt, wenn die Wechselwirkungsterme auf dem 0,05-Niveau signifikant waren.

Schließlich erfolgte durch Zusammenfassen ähnlich großer linearer Prädiktoren aus dem mittels der Cox-Regressionsgleichung ermittelten Prognose-Score die Aufstellung eines Prädiktorenmodelles (Kalies' Score). Dadurch wird es möglich, die einzelnen Patienten in verschiedene Risikogruppen einzuteilen. So lässt sich deren individuelle Prognose ermitteln und eventuell Vorsorge und Therapie optimieren. Die Konstanz der im Endmodell verbliebenen Variablen wurde schließlich noch anhand verschiedener Selektionsverfahren überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Nicht-invasive Prädiktoren

3.1.1. Stammdaten

Die Studie umfasste 203 Patienten, wobei 97 (47,8%) aus Zentrum I und 106 (52,2%) aus Zentrum II stammen. Die Patienten wurden im Mittel $2,9 \pm 1,2$ Jahre (0,3–6,0 Jahre) nach der Transplantation untersucht.

Das mittlere Alter der Patienten betrug $46,6 \pm 11,7$ Jahre (17-69 Jahre), das der Spender $32,3 \pm 11,7$ Jahre (14-59 Jahre). 81,3% (165) der Empfänger waren männlich, dagegen nur 70,1% (136) der Spender. 77,0% (127) der männlichen Empfänger bekamen Herzen von einem Mann und 18,2% (30) von einer Frau. 73,7% (28) der weiblichen Empfänger bekamen ein weibliches Herz, 23,7% (9) ein männliches.

Die kardiale Grunderkrankung der Empfänger war in 65% (128) eine Kardiomyopathie, in 29,9% (59) eine koronare Herzerkrankung und in 5,1% eine andere Herzerkrankung. Die Ischämiezeit des Spenderorgans bei der Transplantation betrug im Mittel $170,1 \pm 48,6$ Minuten (60-315 Minuten).

(Siehe Tab. 3.1)

3.1.2. Weitere nicht-invasive Prädiktoren

Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (83,8%) oder Tacrolimus (16,2%), in 99% der Fälle in Kombination mit Prednisolon und in 78% mit Azathioprin. Die durchschnittlichen täglichen Dosen waren von Cyclosporin A 224,6mg, von Tacrolimus 8,6mg, von Prednisolon 12,3mg und von Azathioprin 56,3mg. Der durchschnittliche Serumspiegel von Cyclosporin A lag bei $196,1 \mu\text{g/l}$.

Pro Patient wurden im ersten Jahr nach der Transplantation $2,7 \pm 3,0$ (0-13) Abstoßungen behandelt, die nach der Hannover-Klassifikation bestimmte Stärke variierte von 1a- 3b.

11,4%(20) der Transplantierten zeigten keine Abstoßungsreaktion, entsprechend Grad 0 der Klassifikation. 46,2% der Patienten erreichten Grad 2 oder mehr, Grad 4 wurde bei niemandem festgestellt.

25,8% (51) der Studienpopulation erhielten eine lipidsenkende Therapie, 14,6% (29) eine antidiabetische Therapie und 69,7% (138) eine blutdrucksenkende Therapie. Die Laborwerte lagen im Mittel für das Gesamtcholesterin bei $213,2 \pm 46,6$ mg/dl (124-367), für Triglyceride bei $149,7 \pm 79,1$ mg/dl (46-535), für den Blutzucker bei $106,3 \pm 47,9$ mg/dl (59-386). Die Blutdruckmessungen ergaben einen Mittelwert von $135 \pm 16/85 \pm 12$ mmHg (105/60 bis 200/140). Der BMI lag bei einem Mittel von $24,0 \pm 3,4$ kg/m² (14–32,4). (Siehe Tab. 3.2)

Stammdaten	N	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Empfängeralter (Jahre)	203	$46,6 \pm 11,7$	17	69
Spenderalter (Jahre)	199	$32,3 \pm 11,7$	14	59
Ischämiezeit (min)	171	$170,1 \pm 48,6$	60	315
	N	Häufigkeiten (%)		
Empfängergeschlecht	203	männlich:	165 (81.3 %)	
		weiblich:	38 (18.7 %)	
Spendergeschlecht	194	männlich:	136 (70.1 %)	
		weiblich:	58 (29.9 %)	
Geschlechtskombination (Empfänger/Spender)	194	Empfänger ♂ / Spender ♂:	127 (65.5 %)	
		Empfänger ♂ / Spender ♀:	30 (15.5 %)	
		Empfänger ♀ / Spender ♂:	9 (4.6 %)	
		Empfänger ♀ / Spender ♀:	28 (14.4 %)	
Grunderkrankung	197	koronare Herzerkrankung:	59 (29.9 %)	
		Kardiomyopathie:	128 (65.0 %)	
		andere:	10 (5.1 %)	
Klinikursprung	203	Zentrum I:	97 (47.8 %)	
		Zentrum II:	106 (52.2 %)	

Tab. 3.1: Stammdaten der Studienpopulation

Nicht-invasive Prädiktoren	N	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Behandelte Anzahl Abstoßungen	195	2.7 \pm 3.0	0	13
Relatives Gewicht (kg/m ²)	139	24.0 \pm 3.4	14.0	32.4
Blutdruck systolisch/diastolisch (mm Hg)	145	135 \pm 16 / 85 \pm 12	105 / 60	200 / 140
Gesamtcholesterin (mg/dl)	131	213.2 \pm 46.6	124	367
Triglyzeride (mg/dl)	131	149.7 \pm 79.1	46	535
Blutzucker (mg/dl)	120	106.3 \pm 47.9	59	386

	N	Häufigkeiten (%)
Maximale Stärke der Abstoßungen (Hannover Klassifikation)	175	0: 20 (11.4 %) 1a: 20 (11.4 %) 1b: 54 (30.9 %) 2: 37 (21.1 %) 3a: 24 (13.7 %) 3b: 20 (11.4 %) 4: 0 (0 %)
Cyclosporin A / Tacrolimus Medikation	198	Cyclosporin A: 166 (83.8 %) Tacrolimus: 32 (16.2 %)
Azathioprin Medikation	200	ja: 156 (78.0 %) nein: 44 (22.0 %)
Prednisolon Medikation	200	ja: 198 (99.0 %) nein: 2 (1.0 %)
Lipidsenkende Therapie	198	ja: 51 (25.8 %) nein: 147 (74.2 %)
Antidiabetische Therapie	198	ja: 29 (14.6 %) nein: 169 (85.4 %)
Blutdrucksenkende Therapie	198	ja: 138 (69.7 %) nein: 60 (30.3 %)

Tab. 3.2: Weitere nicht-invasive potentielle Prädiktoren der Studienpopulation.

3.2. Invasive Prädiktoren

3.2.1 Angiographie

Bei 143 (70,4%) der Patienten erbrachte die Angiographie zum Zeitpunkt der ersten IVUS-Untersuchung einen normalen Befund in den untersuchten Segmenten. Wandunregelmäßigkeiten kleiner 30% wurden bei 29 (14,3%) der Personen festgestellt. 31 (15,3%) wiesen 30% oder mehr auf, wobei 6 Patienten (3,0%) Stenosen über 70% zeigten (siehe Tab. 3.3).

3.2.2. IVUS

Die erste IVUS-Untersuchung fand zwischen 1,5 Wochen und 12 Jahren nach der Herztransplantation statt, im Mittel $2,9 \pm 1,2$ Jahre.

Insgesamt wurden mit IVUS 903 Segmente (2-11 Segmente pro Patient, im Mittel $4,5 \pm 1,5$ Segmente) in 344 Koronarhauptarterien (LAD n=194; RCX n=104; RKA n=46) analysiert. Zwei oder drei Koronarhauptgefäße wurden bei 163 Patienten (80,3%) untersucht, bei den übrigen 40 Patienten war die Untersuchung auf eine Arterie eingeschränkt aufgrund zu enger Lumenverhältnisse, torquierten Gefäßverlaufes, ungünstiger Gefäßabgänge oder Katheterdefektes.

Bei 92 Patienten (45,3%) fand sich ein unauffälliger IVUS-Befund in den untersuchten Segmenten, während bei 111 Patienten (54,7%) eine relevante Arteriosklerose (mehr als 0,3mm), davon bei 40 Patienten (19,7%) sogar Plaques dicker als 0,5mm, festgestellt wurden. Die Messung der IVUS-Parameter ergab folgendes Ergebnis: Die maximale Plaquedicke lag im Mittel bei $0,74 \pm 0,49$ mm und die maximale Plaquefläche bei $5,42 \pm 3,97$ mm². Für den Plaqueindex wurde im Durchschnitt ein maximaler Wert von $30,1 \pm 18,3\%$ und ein mittlerer Wert von $18,1 \pm 12,6\%$ gemessen (siehe Tab. 3.3). Die prozentuale Plaquebelastung lag bei der LAD bei 34% (66/194), der RCX bei 34,6% (36/104) und der RKA bei 54,3% (25/46).

In Bezug auf die Verteilung arteriosklerotischer Veränderungen innerhalb eines Gefäßes waren im Gegenteil zur Arteriosklerose nicht-transplantierte Herzen überwiegend proximale und mediale Gefäßabschnitte betroffen. Die Plaques der größten axialen Ausdehnung befanden sich somit in 53,2% (108/203) der Fälle in den proximalen, in 40,9% (83/203) in den medialen und nur bei 5,9% (12/203) in den distalen Abschnitten der Koronarhauptarterien. Ausgeglichen war die segmentale Ausdehnung der Plaques innerhalb der Gefäße: 53,7% (109/203) der Plaquebildungen waren fokal, die restlichen 46,3% (94/203) zeigten sich segmentübergreifend.

Die Plaquebildung war bei der Mehrheit (92%) der Patienten (n=187) exzentrisch, lediglich 16 Patienten (8%) wiesen eine ausschließlich zirkumferentielle Plaquebildung auf.

Invasive Prädiktoren	N	Häufigkeiten (%)		
Schweregrad der Angiographie (% Wandunregelmäßigkeiten)	203	normal: 143 (70.4 %)		
		< 30 %: 29 (14.3 %)		
		30-50 %: 9 (4.4 %)		
		50-70 %: 16 (7.9 %)		
		>70 %: 6 (3.0 %)		
	N	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
IVUS-Parameter:				
Maximale Plaquedicke (mm)	203	0.74 ± 0.49	0	2.94
Maximale Plaquefläche (mm ²)	203	5.42 ± 3.97	0	17.42
Maximaler Plaqueindex (%)	203	30.1 ± 18.3	0	84.5
Mittlerer Plaqueindex (%)	203	18.1 ± 12.6	0	48.4

Tab. 3.3: *Potentielle invasive Prädiktoren*

3.3. Ereignisse und Prädiktoren

3.3.1. Klinische Ereignisse

Gewertet wurde jeweils das erste pro Patient auftretende Ereignis. Von den insgesamt 42 Ereignissen waren 37 kardialen Ursprungs, welche im Mittel $5,2 \pm 3,3$ Jahre (0,2–11,2 Jahre) nach Herztransplantation stattfanden. Davon wurden bei 27 Patienten Revaskularisierungen durchgeführt, bis auf einen Fall (aortocoronarvenöser Bypass, ACVB) alles perkutane transluminale koronare Angioplastien (PTCA). Die übrigen Ursachen für kardiale Ereignisse waren plötzlicher Herztod (fünf Fälle), nichttödlicher Myokardinfarkt (drei Fälle) und Listing für Retransplantation (zwei Fälle). Nichtkardiale Ereignisse wie Tod durch Abstoßung oder Infektionen gingen als konkurrierende Ereignisse in die Analyse ein (siehe Tab. 3.4).

Aus der entsprechenden Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Auftreten von kardialen Ereignissen bei der gesamten Studienpopulation geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit, nach zwei, drei oder vier Jahren ohne kardiales Ereignis gewesen zu sein, 84%, 81% bzw. 78% beträgt (siehe Abb. 3.1).

Ereignisse	Häufigkeiten (%)*
Kardiale Ereignisse davon:	37 (18.2 %) davon:
<i>Plötzlicher Herztod</i>	5 (2.45 %)
<i>Myokardinfarkt</i>	3 (1.48 %)
<i>Retransplantation bzw. Listing für R.</i>	2 (0.99 %)
<i>Revaskularisierung</i>	27 (13.3 %)
Nichtkardiale Ereignisse davon:	5 (2.5 %) davon:
<i>Tod durch Abstoßung</i>	3 (1.48 %)
<i>Tod durch Infektion</i>	1 (0.49 %)
<i>Tod durch sonstige Ursachen</i>	1 (0.49 %)
Klinische Ereignisse gesamt	42 (20.7 %)

* relative Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtstichprobe von N = 203

Tab. 3.4: *Klinische Ereignisse. Pro Patient wird nur das jeweils erste Ereignis berücksichtigt.*

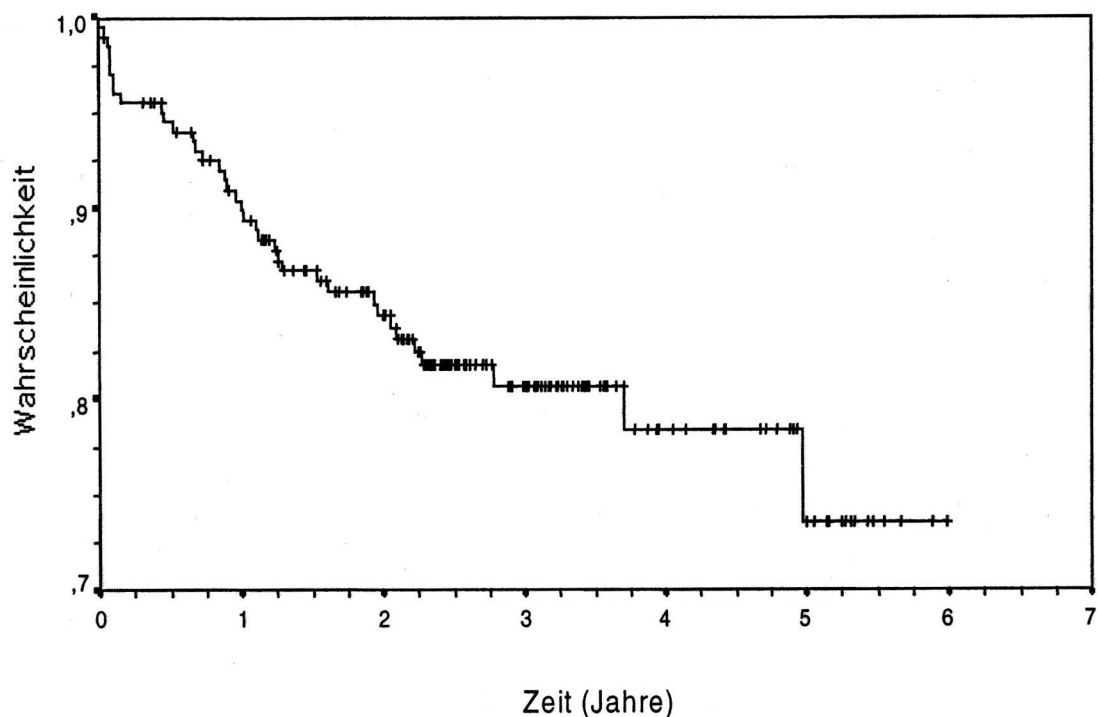


Abb. 3.1: *Kaplan-Meier Überlebenskurve für kardiale Ereignisse bei herztransplantierten Patienten (N=203). Zensierungen sind als vertikale Striche markiert.*

3.3.2. Prognostische Wertigkeit der Prädiktoren

In der bivariaten Analyse wurden die Prädiktoren einzeln auf ihre Prognosefähigkeit für kardiale Ereignisse untersucht. Nur die Variablen mit einem Signifikanzniveau von mindestens 0,20 gehen in die multivariate Analyse ein und werden nachfolgend behandelt.

3.3.2.1. Nicht-invasive Prädiktoren

Bei den Stammdaten weisen die Patienten je nach Zentrumszugehörigkeit unterschiedliche Überlebenszeiten auf ($p=0,0129$). Kardiale Ereignisse traten bei Patienten aus Zentrum I später auf, deren 2-JÜR ohne Ereignis lag mit 93% deutlich über der von Zentrum II mit 76,5%.

Der Zusammenhang zwischen klinischem Ereignis und dem Alter der Patienten zeigt einen U-förmigen Verlauf. Das bedeutet, dass Patienten zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr mit einer 2-JÜR von 79% ein kürzeres krankheitsfreies Intervall aufweisen als die Patienten unter 40 oder über 55 Jahre mit 90% ($p=0,0767$).

Auch das Spenderalter zeigt eine deutliche Relation zur Überlebenszeit ($p=0,1338$). Die 2-JÜR von Patienten mit einem Herz von Spendern über 35 Jahre ist mit 78% zunächst niedriger als von Patienten mit einem Herz jüngerer Spender (91%), nach 5 Jahren nähern sich die Überlebenskurven jedoch wieder an.

Für Patienten mit einer Ischämiezeit des Herzens über 160 Minuten besteht in diesem Datensatz eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als für Patienten mit einer Ischämiezeit von weniger als 160 Minuten ($p=0,0614$). Die 2-JÜR liegt hier bei 87 bzw. 78%.

Auch das Geschlecht der Patienten scheint eine signifikante Rolle zu spielen. Für weibliche Empfänger besteht vor allem im längeren Verlauf mit 89% eine etwas bessere 2-JÜR als für männliche Empfänger mit 84% ($p=0,1595$).

(Siehe Abb. 3.2 a-e)

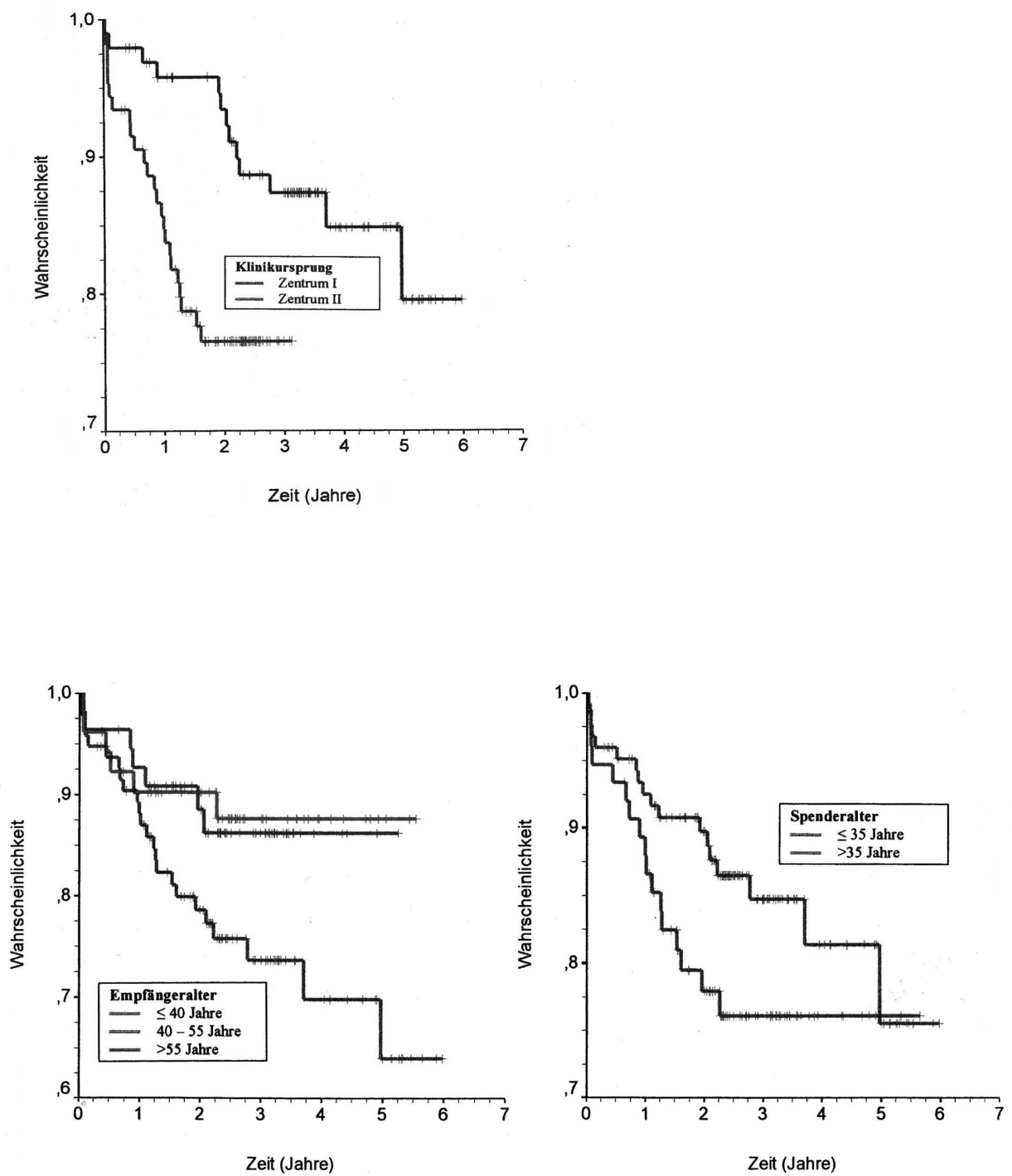


Abb. 3.2 a-c: Kaplan-Meier Überlebenskurven je nach Ausprägung der Stammdaten für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation.

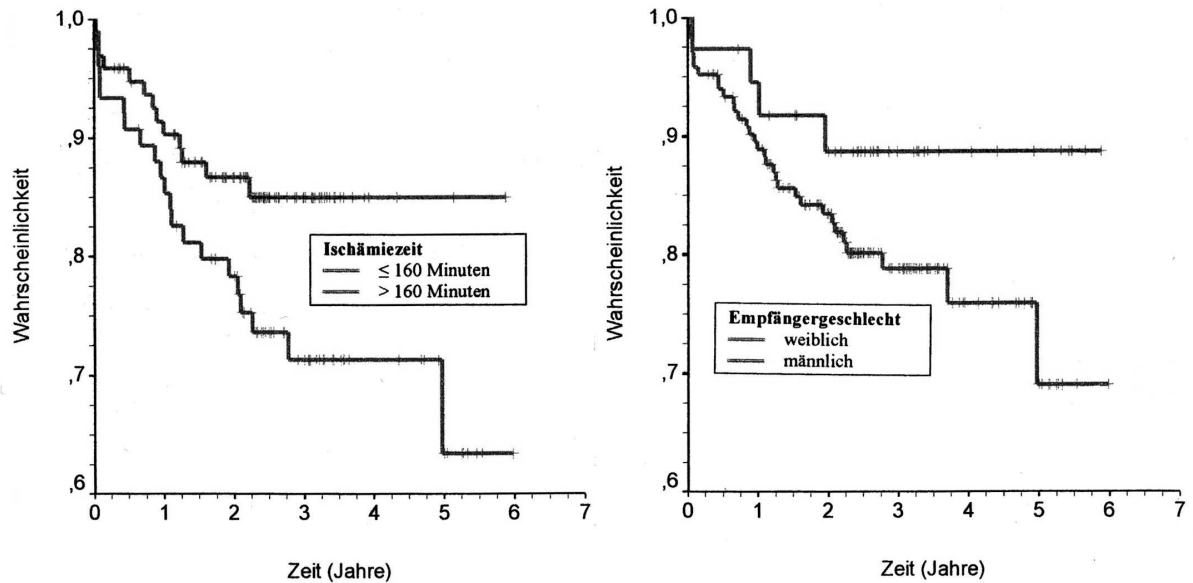


Abb. 3.2 d-e: Kaplan-Meier Überlebenskurven je nach Ausprägung der Stammdaten für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation.

Bei den übrigen nicht-invasiv gemessenen Parametern zeigt vor allem das relative Gewicht eine starke Assoziation mit der Überlebenszeit ($p=0,0007$). Patienten mit einem Body-Mass-Index über 25 kg/m² haben mit 78% eine deutlich herabgesetzte 2-JÜR als nicht-übergewichtige Patienten mit 93%. Nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren hatten schon 50% der übergewichtigen Patienten ein kardiales Ereignis.

Auch Patienten mit einem Gesamtcholesterinspiegel von über 200 mg/dl ($p=0,0464$) oder mit einem erhöhten Blutdruck haben schlechtere Überlebenschancen ($p=0,0668$). Erstere überleben einen Zeitraum von zwei Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 87% im Vergleich zu 94% bei normalem Cholesterinspiegel, letztere mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% im Gegensatz zu 90% bei normalem Blutdruck.

Eine Azathiopringabe im ersten Jahr nach Herztransplantation wirkt sich negativ auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten aus ($p=0,1221$). Die 2-JÜR mit dem Medikament liegt bei 83%, ohne bei 90%.

(Siehe Abb. 3.3 a-d)

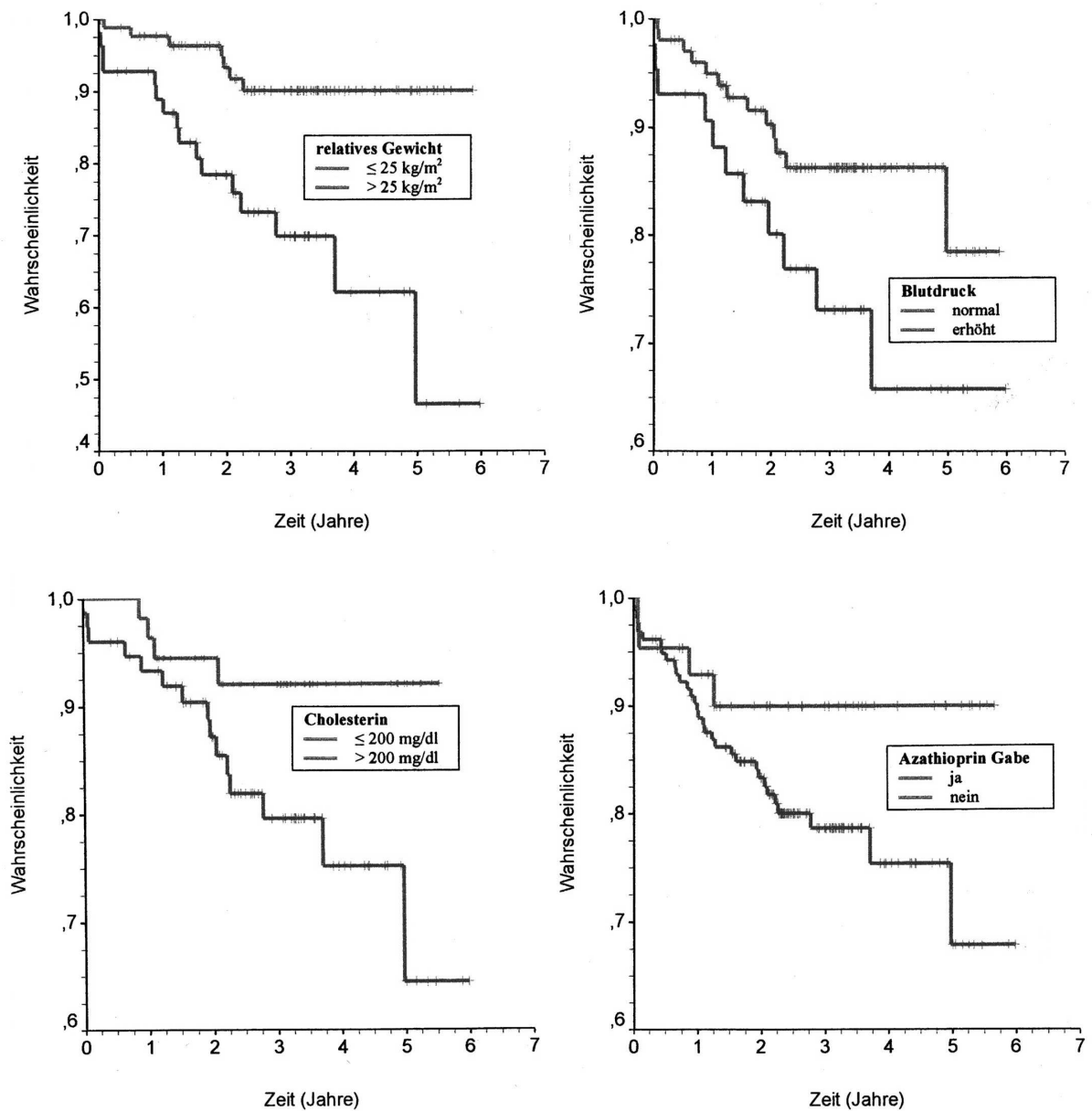


Abb. 3.3 a-d: Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Ausprägung weiterer nicht-invasiver Prädiktoren für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation.

3.3.2.2. Invasive Prädiktoren

Die invasiv gemessenen Parameter aus Angiographie und IVUS-Untersuchung erwiesen sich als sehr starke Prädiktoren für kardiale Ereignisse nach Herztransplantation (p jeweils $<0,0001$).

Das krankheitsfreie Überleben in den ersten zwei Jahren ist für Patienten mit Wandunregelmäßigkeiten $\geq 30\%$ in der Angiographie mit 27% deutlich reduziert im Vergleich zu 95% bei denjenigen mit unauffälligem Angiographiebefund (siehe Abb. 3.4a).

Die Überlebensraten für die vier verschiedenen Ausprägungen der IVUS-Parameter sind sehr ähnlich. Diejenigen Patienten mit den guten Untersuchungswerten schneiden im krankheitsfreien Überleben sehr viel besser ab als diejenigen mit den schlechteren Werten. Die 2-JÜRen von ersteren liegen bei 100% (maximale Plaquedicke, mittlerer Plaqueindex), 98% (maximaler Plaqueindex) und 97% (maximale Plaquefläche), bzw. für letztere bei 73% (maximale Plaquedicke), 71% (maximale Plaquefläche) und 69% (maximaler und mittlerer Plaqueindex) (siehe Abb. 3.4b-e).

Von den verschiedenen IVUS-Parametern wurde der maximale Plaqueindex als der aussagekräftigste für die multivariable Analyse ausgewählt. Die Devianz der anderen IVUS-Parameter war verglichen mit dem maximalen Plaqueindex jeweils erhöht: für den mittleren Plaqueindex um 6,9%, die maximale Plaquedicke um 7,3% und die maximale Plaquefläche um 9,7%.

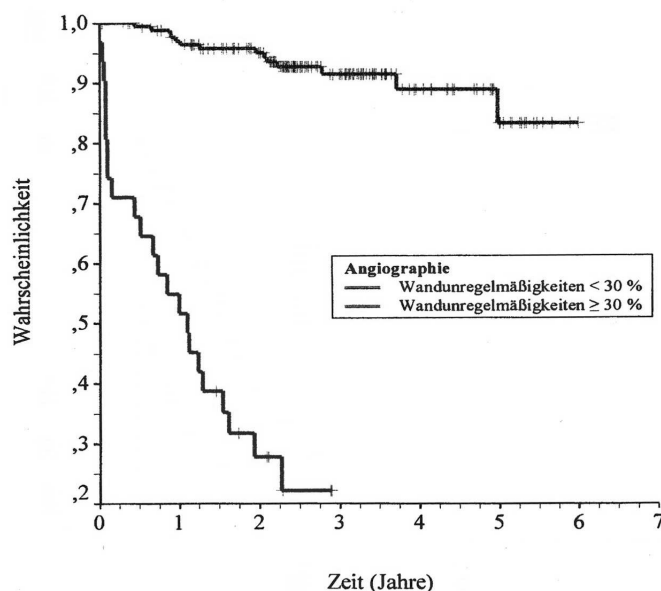


Abb. 3.4 a: *Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Ausprägung des Schweregrads der Angiographie für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation.*

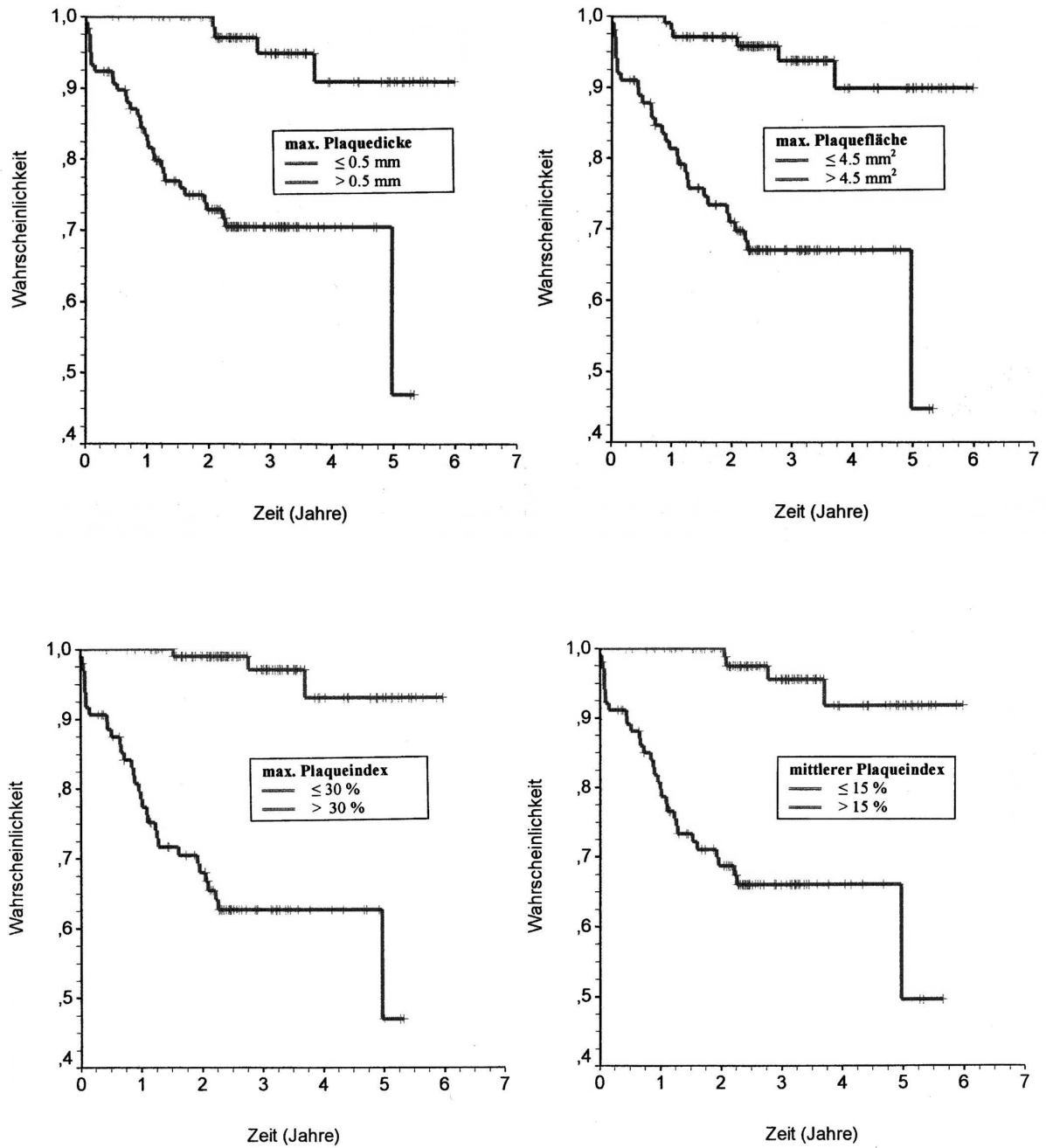


Abb. 3.4 b-e: Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Ausprägung der IVUS-Parameter für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation.

3.4. Das Prädiktionsmodell

Die genannten Variablen Klinikursprung, Zeit nach Transplantation, Empfänger- und Spenderalter, Empfänger-geschlecht, Ischämiezeit, Azathioprinmedikation, relatives Gewicht, Blutdruck, Gesamtcholesterinspiegel, angiographische Veränderungen und maximaler Plaqueindex wurden mit der Log-Likelihood Statistik auf ihre Signifikanz ($p \leq 0,05$) für ein Prädiktionsmodell analysiert.

In diesem verblieben letztendlich das relative Gewicht (BMI) (RR 5,6; 95% KI 2,2-14,4), der Schweregrad der Angiographie (RR 18,2; 95% KI 6,5-50,7) und der maximale Plaqueindex (RR 12,0; 95% KI 3,4-42,2) (alle $p < 0,0005$).

Die sich anschließende multivariable Analyse wurde aufgrund fehlender Angaben für das relative Gewicht bei 64 Patienten nur mit den verbleibenden 139 Personen durchgeführt. Hier zeigte sich dann, dass das jeweilige relative Risiko für ein kardiales Ereignis bei Übergewicht um das 5,6-fache, bei erhöhtem maximalen Plaqueindex um das 12-fache und bei einer auffälligen Angiographie um das 18,2-fache erhöht ist.

Es wurde folgende Prädiktionsformel aus diesem multivariablen Modell entwickelt:

$$\text{Linearer Prädiktor} = (1,72 * \text{Indikator für relatives Gewicht}) + (2,90 * \text{Indikator für Schweregrad der Angiographie}) + (2,48 * \text{Indikator für maximalen Plaqueindex})$$

Der Wert des Indikators beläuft sich auf 1 oder 0, je nach An- oder Abwesenheit der prädiktiven Faktoren Übergewicht, auffälliger Angiographiebefund und hoher maximaler Plaqueindex.

Daraus lässt sich dann nach der Formel

$$RR = e^{\text{linearer Prädiktor}}$$

das persönliche relative Risiko jedes einzelnen Patienten für ein kardiales Ereignis berechnen. Die Tabelle 3.5 zeigt die acht möglichen Kombinationen der drei Prädiktoren und das jeweils daraus resultierende relative Risiko.

Risikofaktor	Merkmal vorhanden (1) oder nicht vorhanden (0)							
Relatives Gewicht > 25 kg/m ²	0	1	0	0	1	1	0	1
Schweregrad der Angiographie ≥ 30 %	0	0	0	1	0	1	1	1
Maximaler Plaqueindex > 30%	0	0	1	0	1	0	1	1
Linearer Prädiktor	0	1.72	2.48	2.90	4.20	4.62	5.38	7.10
Relatives Risiko	1	5.58	11.96	18.21	66.69	101.60	217.78	1214.76
	(Basis)							
N	50	33	29	0	14	2	5	6

Tab. 3.5: *Kombinationsmöglichkeiten für die Ausprägungen der Risikofaktoren aus dem Prädiktionsmodell. Darstellung von linearem Prädiktor, relativem Risiko und realer Besetzung (N) pro Kombination.*

Für eine komplikationslose klinische Anwendung wurde der Kalies' Score, ein vereinfachtes Modell mit vier Kategorien (I-III), entwickelt, wobei Gruppen mit ähnlichem linearem Prädiktor zusammengefasst wurden (siehe Tab. 3.6).

Risikofaktor	Merkmal vorhanden (1) oder nicht vorhanden (0)							
Relatives Gewicht > 25 kg/m ²	0	1	0	0	1	1	0	1
Schweregrad der Angiographie $\geq 30\%$	0	0	0	1	0	1	1	1
Maximaler Plaqueindex > 30 %	0	0	1	0	1	0	1	1
Linearer Prädiktor (lp)	0	1.72	2.48	2.90	4.20	4.62	5.38	7.10
Gruppierung des linearen Prädiktors		0 < lp \leq 3			3 < lp \leq 5		lp > 5	
Kalies' Score	0	I			II		III	
N	50	62			16		11	
kardiale Ereignisse (% pro Score)	0	4 (6.5%)			8 (50 %)		11 (100 %)	
davon plötzlicher Herztod	0	1			0		2	

Tab. 3.6: *Bildung eines vereinfachten Scores mit vier Ausprägungen (Kalies' Score). Darstellung des Vorgehens bei der Gruppierung des linearen Prädiktors (lp), realer Besetzung (N) und Anteil der kardialen Ereignisse pro Score-Gruppe.*

Somit ergibt sich für jeden herztransplantierten Patienten folgende Zuordnungsmöglichkeit in eine der Kategorien des Scores:

- 0: Kein Risikofaktor
- I: 1 Risikofaktor
- II: Relatives Gewicht und 1 invasiver Risikofaktor
- III: 2 invasive Risikofaktoren

In unserer Studienpopulation gehören 50 Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein kardiales Ereignis auftrat, der Score-Gruppe 0 an. Der Gruppe I lassen sich 62 Personen zuordnen. Hier ereigneten sich vier (6,5%) kardiale Ereignisse, drei davon waren Revaskularisierungen und eines ein plötzlicher Herztod. Bei den 16 Patienten in Score-Gruppe II waren alle acht (50%) auftretenden Ereignisse Revaskularisierungen. Die 11 Personen in Gruppe III erlitten alle (100%) ein kardiales Ereignis (8 Revaskularisierungen, ein nicht tödlicher Myokardinfarkt und zwei plötzliche Herztode) (siehe Abb. 3.5).

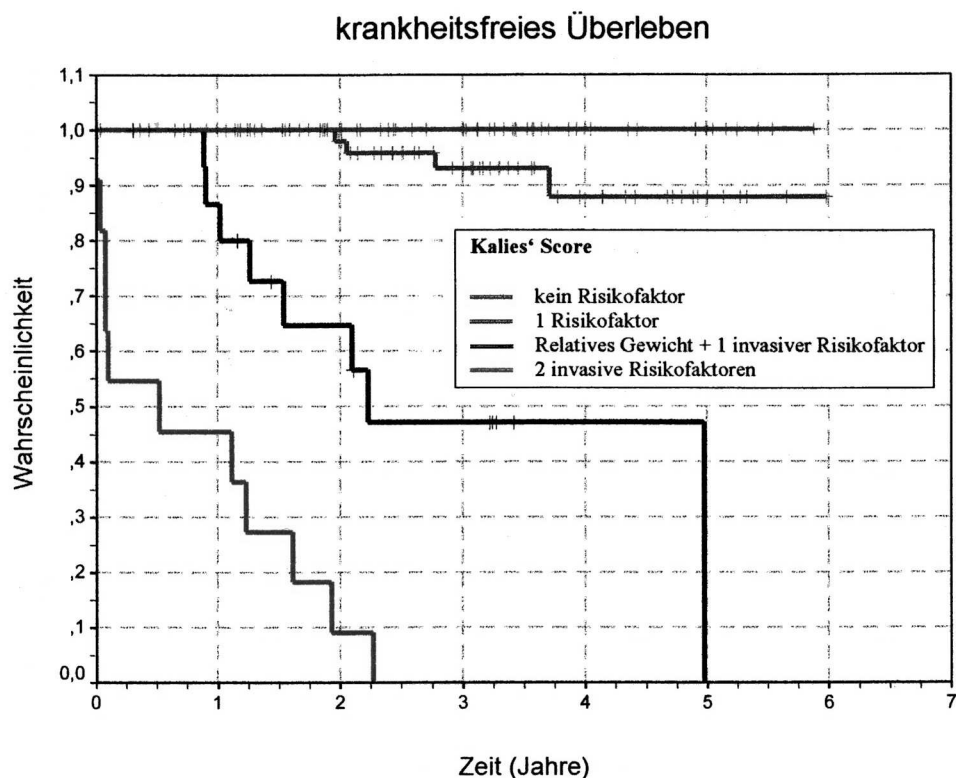


Abb. 3.5: *Kaplan-Meier Überlebenskurven der vier gebildeten Risikogruppen (Kalies' Score).*

Anhand des Scores kann für einen bestimmten Patienten nach dessen Zuordnung in den Score die Wahrscheinlichkeit, die nächsten x Jahre nach der 1. IVUS-Untersuchung krankheitsfrei zu überleben, ermittelt werden.

So besteht in diesem Datensatz für Patienten in Score-Gruppe 0 eine 100 %ige Chance, die nächsten sechs Jahre krankheitsfrei zu überleben, während das bei Patienten aus Score-Gruppe I nur noch für 89% der Fälle gilt, hier liegt die ereignisfreie Überlebenszeit bei 5,6

Jahren. Für die Gruppen II und III fallen die Überlebenskurven steil ab, die jeweilige mediane Überlebenszeit liegt bei 2,2 bzw. 0,5 Jahren (siehe Tab. 3.7).

Kalies' Score	0 (grün) kein Risikofaktor	I (blau) 1 Risikofaktor	II (schwarz) Relatives Gewicht + 1 invasiver Risikofaktor	III (rot) 2 invasive Risikofaktoren
Mediane krankheitsfreie Überlebenszeit	nicht erreicht	nicht erreicht	2.2 Jahre	0.5 Jahre
Mittlere krankheitsfreie Überlebenszeit	nicht erreicht	5.6 Jahre	3.1 Jahre	0.8 Jahre
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	100 %	100 %	87 %	45 %
2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	100 %	98 %	65 %	10 %
4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	100 %	89 %	48 %	0 %
Kardiale Ereignisse (% pro Score)	0 / 50 (0 %)	4 / 62 (6.5 %)	8 / 16 (50 %)	11 / 11 (100 %)

Tab. 3.7: *Mediane und mittlere Überlebenswahrscheinlichkeiten und 1-Jahres-, 2-Jahres- bzw. 4-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben.*

Für die 64 Patienten ohne bekanntes relatives Gewicht kann keine Zuordnung in den Kalies' Score erfolgen. Diejenigen mit unauffälligen invasiven Prädiktoren hatten keine kardialen Ereignisse. Bei den 27 mit einem auffälligen invasiven Risikofaktor hatten drei ein kardiales Ereignis und bei den 18 mit sowohl auffälligem IVUS als auch auffälliger Angiographie traten 11 Ereignisse auf.

4. Diskussion

Seit einigen Jahren steht mit dem intravaskulären Ultraschall neben der Angiographie noch eine Methode zur Beurteilung der Entwicklung von Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach Herztransplantation zur Verfügung. Während bei der Angiographie lediglich die Änderung des Lumendiameters, nicht aber die Änderung der Gefäßgröße bei gleichbleibendem Lumen festgestellt werden kann, vermag ersterer die genauen Lumen- und Gefäßgrenzen abzubilden. Damit wird es möglich, auch eine kompensatorische Vergrößerung der Media-Adventitia-Grenze („Remodeling“) bei gleichbleibendem Lumen zu erkennen. Daher ist die IVUS-Untersuchung mittlerweile Methode der Wahl zur Feststellung einer Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach Herztransplantation (St. Goar et al. 1992, Ventura et al. 1992).

Diese bizentrische retrospektive Kohortenstudie mit 203 herztransplantierten Patienten, bei denen IVUS in Ergänzung zur Angiographie eingesetzt wurde, zeigt deutlich, dass der Untersuchung mit IVUS durchaus auch ein prognostischer Wert in Bezug auf spätere kardiale Ereignisse zukommt. Eine auffällige Angiographie und Übergewicht erwiesen sich ebenfalls als signifikante Prädiktoren.

Der Zusammenhang des Ergebnisses der IVUS–Untersuchung und kardialer Ereignisse wurde vorher bereits von einigen Arbeitsgruppen (Mehra et al. 1995b,c; Rickenbacher et al. 1995b) erkannt, jedoch nie mit Ergebnissen aus Angiographie oder anderen immunologischen und nicht-immunologischen Parametern als potentiellen Prädiktoren kardialer Ereignisse in einer multivariablen Analyse untersucht.

Des weiteren wurde ein Risikoscore entwickelt, der die medizinische Anwendbarkeit der hier erzielten Ergebnisse ermöglicht. Somit könnten weniger gefährdete Patienten identifiziert und im Gegensatz zu den gefährdeteren weitmaschiger kontrolliert werden, was den Patienten Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen dieser invasiven diagnostischen Maßnahme erspart und gleichzeitig unnötige Kosten im Gesundheitssystem vermeidet.

4.1. Nicht-invasive Prädiktoren

4.1.1. Stammdaten

Die Zusammensetzung der Studienpopulation in Bezug auf die Stammdaten ist mit derjenigen anderer Zentren durchaus zu vergleichen (Mehra et al. 1995c, 1997b, Verhoeven et al. 1996, Sharples et al. 1991).

Das mittlere Alter der Patienten dieser Studie war $46,6 \pm 11,7$ Jahre, ähnlich der Kohorten bei Rickenbacher et al. mit $45,5 \pm 11,1$ Jahren oder bei Verhoeven et al. mit $46,1 \pm 9,5$ Jahren. Bei uns waren 81,3% der Empfänger Männer, bei Rickenbacher et al. 82,1% und bei Mehra et al. 84,1%. Die Herzen stammten von Spendern mit einem Alter zwischen 14 und 59 Jahren (Mittelwert $32,3 \pm 11,7$ Jahre), wobei 70% männlicher Herkunft waren. Das mittlere Spenderalter bei Verhoeven et al. liegt bei 27 Jahren mit einer Spannweite von 14 bis 47 Jahren, bei Mehra et al. waren 61,5% der Spender Männer. Auch die mittlere Ischämiezeit unserer Studie mit $170,1 \pm 48,6$ Minuten war mit der aus anderen Zentren zu vergleichen, dort lag sie meist zwischen 160 und 190 Minuten (Mehra et al., Gao et al.; beide 1997).

Lediglich in den Vorerkrankungen, die zur Herztransplantation führten, finden sich leichte Unterschiede. So war in dieser Kohorte die Kardiomyopathie in 65% der Fälle vertreten und in 29,9% die KHK (ähnlich Fraund et al. 1999), während bei Rickenbacher et al. die KHK mit 50% im Gegensatz zur Kardiomyopathie mit 47% überwog.

4.1.2. Weitere nicht-invasive Parameter

Die immunsuppressive Therapie der Patienten dieser Studie ist derjeniger anderer Arbeitsgruppen ähnlich. Die Tagesdosen und Blutspiegel der verschiedenen Medikamente zeigen keine auffälligen Abweichungen zu früheren Studien (Mehra et al. 1995c, Nägele et al. 1997, Rickenbacher et al. 1995).

Eine niedrigere Prävalenz von Abstoßungen während des ersten Jahres nach Transplantation wurde 1995 bei Mehra et al. ($0,99 \pm 0,39$) und 1997 bei Gao et al. ($1,9 \pm 1,2$) festgestellt. Die

Ergebnisse von Rickenbacher et al. 1995 mit im Mittel 2,2 behandelten Abstoßungen pro Patient im ersten Jahr sind ähnlich unserer Erfahrung von durchschnittlich 2,7 behandelten Abstoßungen in diesem Zeitraum.

In der Literatur finden sich viele Studien, die den Verdacht auf eine Verschlechterung der Transplantatvaskulopathie durch vorangegangene Abstoßungen nahe legen (Gao et al. 1993, Mehra et al. 1997). Mehra et al. berichten in diesem Zusammenhang auch von einem signifikanten Einfluß der immunsuppressiven Medikation. So war bei Patienten mit einer höheren Cortisondosis eine Zunahme kardialer Ereignisse festzustellen, während höhere tägliche Cyclosporindosen einen protektiven Effekt zu haben scheinen. Genau gegensätzliche Ergebnisse, jedoch im Tierversuch, wurden 1991 von Mennander et al. veröffentlicht. Hier zeigte Cyclosporin eher negative Auswirkungen auf eine Entwicklung der Transplantatvaskulopathie, während Cortison und Azathioprin protektiv zu wirken scheinen.

Die Laborwerte der untersuchten Studienpopulation für das Gesamt-Cholesterin, den Blutzucker und den Blutdruck unterscheiden sich kaum von den berichteten Daten anderer Zentren (Escobar et al. 1994, Mehra et al. 1995, Gao et al. 1997). Lediglich die Werte der Triglyceride (im Mittel 150 mg/dl) liegen niedriger als bei früheren Arbeiten (im Mittel 200 mg/dl bei Gao et al. 1997 und Mehra et al. 1995).

Der Durchschnittswert von $24,0 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ für das relative Gewicht bestätigt die Ergebnisse vergleichbarer Studien (Escobar et al. 1994). Dieser Wert liegt nah an der von uns ermittelten kritischen Grenze von 25 kg/m^2 . Darüber ist das Risiko für ein kardiales Ereignis 5,6mal höher als für Patienten die mit ihrem Gewicht unter dieser Grenze liegen.

In anderen Studien konnte kein Zusammenhang von Gewicht und kardialen Ereignissen nach Herztransplantation ermittelt werden (Bourge et al. 1993), es wurde jedoch des öfteren bestätigt, dass Übergewicht einen Risikofaktor für eine Intimahyperplasie darstellt (Escobar et al. 1994, Hauptmann et al. 1995, Rickenbacher et al. 1996, Winters et al. 1990). Im Unterschied zu diesen Studien verwendeten wir jedoch nicht das Gewicht vor, sondern das im ersten Jahr nach der Transplantation. Dieses ist aufgrund der nach einer Transplantation nötigen Steroideinnahme und der Besserung des Allgemeinzustandes der Patienten oft signifikant erhöht. Bei unserer Population waren im ersten Jahr nach Transplantation 39,57% der Patienten übergewichtig.

4.2. Invasive Prädiktoren

4.2.1. Angiographie

Die herztransplantierten Patienten dieser Studie mit Wandunregelmäßigkeiten in der Angiographie von <30% sind 18mal seltener von kardialen Ereignissen betroffen als jene mit Wandunregelmäßigkeiten von $\geq 30\%$. 15,27% (31/203) unserer Patienten fielen in letztere Gruppe, die übrigen hatten weniger schwerwiegende Veränderungen.

Uretzky et al. (1992) berichteten aufgrund einer Kohortenstudie an 306 Patienten von einem signifikant erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Todesfälle bei Patienten mit jeglichen Wandunregelmäßigkeiten im Gegensatz zu jenen mit normalem Befund. Erstere hatten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nur eine 3,44mal höhere Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis als letztere, jedoch wurden in dieser Studie die vorhandenen Wandunregelmäßigkeiten auch nicht weiter klassifiziert. Im selben Jahr konnte eine Arbeit von Koegh et al. eine nur 50%ige 2-JÜR bei Patienten mit einer angiographisch gemessenen Lumenstenose von $\geq 40\%$ aufzeigen, wobei das Überleben in einem direkten Zusammenhang mit der Schwere der Stenose und der Anzahl der betroffenen Gefäße stand.

Ein Zusammenhang zwischen den angiographischen und histologischen Veränderungen der Koronargefäße, die ja auch mit den klinischen Ereignissen in Verbindung stehen, wurde von Johnson et al. 1991 aufgezeigt. Der Grad der Lumenverengung korrelierte hier gut mit demjenigen der später histologisch festgestellten Auffälligkeiten.

4.2.2. IVUS

Die erste IVUS-Untersuchung fand in dieser Studie $2,9 \pm 1,2$ Jahre nach Transplantation statt. Ähnliche Abstände sind in den Arbeiten von Mehra et al. (1995b), Rickenbacher et al. (1995b) und Goar et al. (1992) zu finden.

Die Anzahl der mit IVUS analysierten Segmente und Koronarhauptarterien pro Patient korreliert mit den Zahlen anderer Studien (Tuzcu et al. 1995, Rickenbacher et al. 1995, Klauss et al. 1997). Die Befunde variieren jedoch erheblich. So war bei Tuzcu et al. der Anteil

derjenigen Patienten mit einer Plaquedicke $>0,5\text{mm}$ mit 56% viel höher als bei uns mit 19,7%, während bei Rickenbacher et al. 67,6% der Studienpopulation Werte $\leq 0,3\text{mm}$ aufwiesen, was bei uns wiederum nur 45,3% hatten.

Die Plaquebildung war in unserer Studie bei der Mehrheit (92%) der Patienten exzentrisch, lediglich 8% wiesen eine ausschließlich zirkumferentielle Plaquebildung auf. Mehra et al. (1995) berichten im Gegensatz dazu von 86% konzentrischer Verteilung der Plaques in den untersuchten Gefäßen und auch von eher diffusem Auftreten derselben (81%), bei uns war es in 53,7%, bei Tuzcu et al sogar in 85,7% fokal. Das hauptsächliche Vorkommen dieser Plaques in proximalen und medialen Abschnitten der Koronararterien wurde auch in den anderen Studien bestätigt.

In unserer Studie lag die prozentuale Plaquebelastung bei der LAD bei 34%, der RCX bei 34,6% und der RKA bei 54,3%. Klauss et al. (1997) sowie auch Tuzcu et al. (1995) berichteten eher von einer Verteilung, bei der die LAD diejenige Arterie mit dem häufigsten Plaquevorkommen ist. Erstere veröffentlichten schon 1995 einen Artikel über die große Variabilität des Vaskulopathieausmaßes der verschiedenen Gefäße und Segmente bei ein und demselben Patienten.

Bei den IVUS-Parametern lassen sich nur die maximale Plaquedicke und der mittlere Plaqueindex mit den Werten von Mehra et al. vergleichen. Ersterer liegt mit $0,74 \pm 0,49\text{mm}$ leicht über deren Ergebnissen, letzterer ist mit $18,1 \pm 12,6\%$ durchaus ähnlich. Die anderen von uns ermittelten Parameter, maximale Plaquefläche und maximaler Plaqueindex, sind in der Literatur nicht zu finden, lediglich Werte für eine mittlere Plaquedicke (im Mittel $0,4\text{mm}$, Mehra et al. 1995b). Mehra et al. berichteten in einer Studie mit 74 Patienten von einer 10fach höheren Rate (1995b) und in einer Studie mit 101 Patienten von einer 3fach höheren Rate (1995c) von kardialen Ereignissen bei denjenigen Patienten mit höherer Plaquedicke.

Gerade der maximale Plaqueindex hat sich jedoch bei unserer Untersuchung als signifikanter Prädiktor zur Prognose von kardialen Ereignissen erwiesen. Beträgt er über 30%, besteht ein 12-fach erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis im Vergleich zu Patienten mit Werten $\leq 30\%$, unabhängig vom Angiographiebefund. In unserer Studie hatten 47,78% (97/203) Patienten einen maximalen Plaqueindex von $\leq 30\%$.

Dass die Plaquedicke sowohl bei einem unauffälligen als auch bei einem auffälligen Angiographieergebnis einen Prädiktor kardialer Ereignisse nach Herztransplantation darstellt, zeigten auch Rickenbacher et al. (1995b) in einer Studie mit 145 Patienten. Hier war das Risiko bei Patienten mit einer Intimadicke $>0,3\text{mm}$ und auffälligem Angiographiebefund 4,9-fach erhöht, bei solchen mit unauffälliger Angiographie 4,6-fach, also nur unwesentlich weniger.

Eine Studie mit gegenteiligem Ergebnis wurde 1996 von Liang et al. veröffentlicht. Sie wiesen bei 70 Patienten mit unauffälligem Angiogramm keine Zunahme an kardialen Ereignissen bei denjenigen mit einer Plaquedicke $>0,3\text{mm}$ nach.

4.3. Prognostische Wertigkeit der Prädiktoren

4.3.1. Klinische Ereignisse

Die ungefähre prozentuale Verteilung kardialer und nicht-kardialer Ereignisse sowie der Zeitpunkt derselben waren in unserer Studie ähnlich derer von Rickenbacher et al 1995 und Mehra et al. 1995. Jedoch lag bei beiden die Anzahl der an plötzlichem Herztod und Myokardinfarkt verstorbenen sowie die einer Retransplantation zugeführten Patienten höher als bei uns, die der durchgeführten Revaskularisierungen (PTCA, ACVB) dagegen um einiges niedriger. So unterzogen sich 13,3% unserer Patienten einer Revaskularisierung, 1,0% einer Retransplantation, 2,5% erlitten einen plötzlichen Herztod und 1,5% einen Myokardinfarkt. Für Rickenbacher und Mehra lagen die entsprechenden Werte bei 4,1% bzw. 3,6% für eine Revaskularisierung und bei 8,3% bzw. 14,4% gemeinsam für plötzlichen Herztod und Myokardinfarkt.

4.3.2. Die Prädiktoren

Folgende Variablen erwiesen sich im bivariaten Screening als signifikant:

Klinikursprung, Empfänger- und Spenderalter, Empfängergeschlecht, Ischämiezeit, Azathioprinmedikation, relatives Gewicht, Blutdruck, Gesamtcholesterin, Zeit nach Transplantation, sowie sämtliche Angiographie- und IVUS-Parameter.

In der multivariablen Analyse wurden schließlich die drei Parameter relatives Gewicht, Schweregrad der angiographischen Veränderungen und der maximale Plaqueindex als signifikante Prädiktoren ermittelt ($p < 0,05$).

Obwohl sich in der bivariaten Untersuchung alle IVUS-Parameter als hochsignifikant herausstellten, blieb letztendlich der maximale Plaqueindex als der Faktor mit der größten prognostischen Wertigkeit bestehen. Mit ihm wurde die geringste statistische Devianz beim Präzidieren kardialer Ereignisse erhalten; auch der p-Wert in der bivariaten Analyse war am kleinsten. Er stellt das relative Ausmaß der Stenosierung dar, was im Endeffekt aussagekräftiger als die absoluten Werte von Plaquedicke und Plaquefläche ist, nachdem z.B. in einem kleinen Gefäß schon eine geringe Plaquedicke zu einer schweren Beeinträchtigung der Durchblutung führen kann.

4.3.2.1. Das relative Gewicht als Prädiktor

Aus dem multivariaten Modell geht hervor, dass herztransplantierte Patienten mit Übergewicht ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) ein 5,6mal höheres Risiko für ein kardiales Ereignis haben als Patienten mit einem relativen Gewicht $\leq 25 \text{ kg/m}^2$. In dieser Studienpopulation betrifft das im ersten Jahr nach Transplantation 39,57% der Patienten, wobei die Werte im späteren Verlauf meist ansteigen, da sich die Adipositas durch die Steroideinnahme häufig verschlechtert (Largiadèr 1996).

In mehreren Studien wurde zwar gezeigt, dass Übergewicht durchaus ein Risikofaktor für eine Intimahyperplasie ist (Escobar et al. 1994, Hauptmann et al. 1995, Rickenbacher et al. 1996, Winters et al. 1990), ein Zusammenhang zwischen relativem Gewicht und klinischen Ereignissen bei herztransplantierten Patienten wurde jedoch nur von Bourge et al. 1993 untersucht. Sie konnten damals keinen Einfluß auf die Überlebenszeit feststellen, berücksichtigten aber im Gegensatz zu vorliegender Studie nur das Gewicht vor und nicht nach der Transplantation.

Durch gezielte Gewichtsreduktion könnte daher das Risiko der Patienten, nach einer Transplantation ein kardiales Ereignis zu erleiden, eventuell gesenkt werden.

4.3.2.2. Die Angiographie als Prädiktor

Das multivariate Modell beschreibt für herztransplantierte Patienten, die in der Angiographie Wandunregelmäßigkeiten $\geq 30\%$ aufweisen, ein 18-mal höheres Risiko für ein kardiales Ereignis als für Patienten mit Wandunregelmäßigkeiten $< 30\%$. In dieser Studie wiesen 15,27% der Patienten im ersten Jahr nach der Transplantation einen Befund mit Unregelmäßigkeiten $\geq 30\%$ auf.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Koegh et al. 1992. In ihrer Studie hatten Patienten mit einer Lumenstenose $\geq 40\%$ eine um 50% verminderte 2-JÜR. Im gleichen Jahr zeigten Uretzky et al. in einer Studie mit 427 Patienten ein nur 3,44-fach erhöhtes Risiko für jegliches kardiales Ereignis und ein 4,6-fach erhöhtes Risiko für einen kardial bedingten Tod bei Patienten mit auffälligem angiographischen Befund. Jedoch wurden hier jegliche vorhandenen Wandunregelmäßigkeiten gewertet ohne weitere klassifikatorische Unterteilung.

4.3.2.3. Der maximale Plaqueindex als Prädiktor

Patienten mit einem maximalen Plaqueindex $> 30\%$ haben ein 12-fach erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis als Patienten mit einem maximalen Plaqueindex $\leq 30\%$. In unserer Studie hatten 47,78% der Patienten erhöhte Werte.

Mehra et al. stellten in 2 Studien mit 74 bzw. 101 Patienten (1995b, 1995c) erhöhte Raten von kardialen Ereignissen bei Patienten mit größerer Plaquedicke fest. Einmal bestand für diese das 3-fache, das andere Mal sogar das 10-fache Risiko im Gegensatz zu Patienten mit unauffälligem IVUS.

Das größere Risiko ist jedoch unabhängig vom Ergebnis der Angiographie, es gilt also gleichermaßen für einen unauffälligen wie für einen auffälligen Angiographiebefund. Diese Tatsache stellten auch schon Rickenbacher et al. (1995b) in einer Studie mit 145 Patienten und Mehra et al. (1995) mit 74 Patienten fest, wohingegen Liang et al. (1996) bei 70 angiographisch unauffälligen Patienten mit einer Plaquedicke $> 0,3$ mm keine Zunahme von kardialen Ereignissen verzeichneten.

4.3.2.4. Nicht signifikante Parameter

Alle weiteren immunologischen und nicht-immunologischen Parameter erwiesen sich in der multivariablen Analyse als nicht signifikant ($p > 0,05$). Klinikursprung und Gesamtcholesterin zeigten sich jedoch in der bivariaten Analyse als signifikante Prädiktoren. Bei der Variable Klinikursprung kann das folgendermaßen erklärt werden:

Patienten aus Zentrum II wurden hauptsächlich dann einer IVUS-Untersuchung zugeführt, wenn bei der Angiographie Unregelmäßigkeiten festgestellt worden sind, außerdem erhielten sie die erste IVUS-Untersuchung etwas später als Patienten aus Zentrum I. Der maximale Plaqueindex war daher in der Regel in Zentrum II größer und damit das krankheitsfreie Überleben etwas schlechter.

In Bezug auf das Gesamtcholesterin steht außer Frage, dass ein Zusammenhang mit dem relativen Gewicht besteht. Gemeinsam mit Hypertension und herabgesetzter Glukosetoleranz werden diese als metabolisches Syndrom zusammengefasst (Classen et al. 1998, Kannel et al. 1990). Studien zeigten, dass schon in den ersten Monaten nach einer Herztransplantation der Gesamtcholesterinspiegel signifikant ansteigt, wobei hier eine Therapie mit Tacrolimus im Gegensatz zu Cyclosporin einen protektiven Effekt zu haben scheint (Akhlaghi et al. 2002). Eich et al. (1991), Escobar et al. (1994), Gao et al. (1987), Rickenbacher et al. (1996) und Pethig et al. (2000) ermittelten das Cholesterin, v.a. das LDL, als wichtigen Prädiktor für Stenosen in Angiographie und IVUS. Eine cholesterinsenkende Therapie vermindert hier zwar nicht die Plaquefläche, verbessert wohl aber das Remodeling der Gefäße und die Endothelfunktion (Hamasaki et al. 2000). Diese ist bei erhöhten LDL-Werten gestört, was dann zu einem völligen Verlust der endothelvermittelten Vasodilatation der Koronargefäße führt. Die Behandlung der Hyperlipidämie kann bei transplantierten Patienten jedoch Schwierigkeiten mit sich bringen, da die normalerweise verwendeten Medikamente in höherem Maße als bei Nichttransplantierten zu Nebenwirkungen führen, nicht zuletzt wegen Interaktionen mit der immunsuppressiven Medikation (Johnson et al. 1992).

Dass längere Ischämiezeiten eine bessere Prognose aufweisen, widerspricht anderen Studien (Bourge et al. 1993, Rickenbacher et al. 1995a), unserer Meinung jedoch liegt der Grund für dieses Ergebnis in der zunehmenden Erfahrung im Management von Herztransplantationen

und der optimierten Betreuung der Transplantierten, was die mit der Zeit länger gewordenen Transportwege der Organe (Sharples et al. 1991) wieder ausgleicht.

Zwei in vorangegangenen Studien diskutierte Prädiktoren, eine CMV-Infektion und das Rauchen, standen in diesem Fall nicht zur Verfügung.

In einer Analyse an 84 herztransplantierten Patienten ermittelten Nägele et al. (1997) Rauchen als einzigen signifikanten Risikofaktor für kardiale Ereignisse: Nichtraucher waren nach 10 Jahren noch mit 51%iger Wahrscheinlichkeit ereignisfrei, während alle rauchenden Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre verstarben. Rickenbacher et al. (1995a) fanden außerdem einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Transplantatvaskulopathie.

Auch eine Infektion mit CMV wird in der Literatur als Prädiktor kardialer Ereignisse diskutiert. Während Mc Donald et al. (1989) und Gao et al. (1997) in ihren Untersuchungen eine CMV-Infektion als Risikofaktor für eine Transplantatvaskulopathie ermittelten, konnten Sharples et al. (1991) keinen Zusammenhang feststellen. Eine große Multicenterstudie an 1553 Patienten (Kirklin et al. 1994) konnte ebenfalls nicht von einem signifikanten Zusammenhang zwischen CMV und kardialen Ereignissen berichten, sie sehen den Grund dafür in den guten Therapiemöglichkeiten mit Ganciclovir.

4.3.3. Das Prädiktionsmodell

Auf der Grundlage der Formeln für den linearen Prädiktor und das relative Risiko wurde letztendlich der klinisch einfach anwendbare Kalies' Score entwickelt, aus dem sich das krankheitsfreie Überleben für einzelne Patienten ablesen lässt.

Die einzige Arbeitsgruppe, die ebenfalls schon einmal den Versuch der Aufteilung ihrer Patienten in verschiedene Risikogruppen, zwar nicht für kardiale Ereignisse aber für die Entwicklung einer schweren Transplantatvaskulopathie, machte, waren Mehra et al. 1995. Die von ihnen entwickelten Risikofaktoren waren Spenderalter >35 Jahre, Triglyceridwerte zwischen 150 und 250mg/dl, Triglyceridwerte >250mg/dl und Abstoßungswerte in der Biopsie im ersten Jahr >1. Anhand dieser Faktoren können die Patienten in 12 Risikogruppen eingeteilt werden, die eine ansteigende Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer schweren Transplantatvaskulopathie haben.

In unserem Fall wurde zunächst ein Prädiktionsmodell mit acht Kategorien erschaffen, aus dem für jeden Patient je nach Kombination der drei Risikofaktoren ein individuelles Risiko für ein kardiales Ereignis ermittelt werden kann. Um jedoch eine praktikable Anwendung zu gewährleisten, wurden diese acht Kategorien in vier Gruppen ähnlichen Risikos zusammengefasst, dem Kalies' Score.

Kein kardiales Ereignis bis zum Ende der Beobachtungszeit, also maximal sechs Jahre, kam lediglich bei den 50 Patienten der Score-Gruppe 0 vor. Schon ab Score-Gruppe I besteht für die Patienten ein erhöhtes Risiko, ein kardiales Ereignis zu erleiden, die mediane Überlebenszeit sinkt zusehends. Diese liegt bei Patienten mit angiographisch festgestellten Wandveränderungen $\geq 30\%$ und einer auffälligen IVUS-Untersuchung (Score-Gruppe III) nur noch bei einem halben Jahr, alle 11 Patienten aus dieser Gruppe erlitten während der Beobachtungszeit ein kardiales Ereignis.

Der Hintergrund für dieses Modell ist der Versuch, Risikoprofile zu identifizieren und dementsprechend spezifische Nachsorgeintervalle für die Patienten vorzuschlagen. Anstatt also routinemäßig jährlich invasive Kontrollen durchzuführen, könnten für Niedrigrisikogruppen größere Untersuchungsintervalle vorgeschlagen werden.

Nur Patienten der Scoregruppe 0 sind nach zwei Jahren noch zu 100% ohne kardiales Ereignis, während 2% der Gruppe I bereits einem kardialen Ereignis erlegen wären. Daher sollte lediglich für erstere Patienten eine Vergrößerung des Untersuchungsintervalls auf einen z.B. zweijährigen Abstand erwogen werden. Diesen würde somit, bei natürlich immer vorhandenem geringen Restrisiko, ein invasiver Eingriff erspart werden.

Unabhängig von der Ermittlung des idealen Untersuchungsintervalls für Angiographie und IVUS stellt die konsequente Gewichtsreduktion möglicherweise eine wichtige Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit für herztransplantierte Patienten dar.

5. Zusammenfassung

HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG:

Die Herztransplantation hat sich zu einer wichtigen und anerkannten Therapieform konservativ nicht mehr therapierbarer Herzerkrankungen entwickelt. Kurzzeitprobleme wie Infektion und Abstoßung treten zunehmend in den Hintergrund, Hauptursache von Mortalität und Morbidität ist heutzutage die Transplantatvaskulopathie. Zu deren Erkennung wird neben der Koronarangiographie die intravaskuläre Ultraschallbildgebung eingesetzt, mit der die Gefäßveränderungen früher und präziser entdeckt werden können.

Ob diesem invasiven und kostspieligen Verfahren aber auch eine prognostische Wertigkeit für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation zukommt, war schon das Untersuchungsziel einiger vorangegangener Arbeiten. Diese sind in ihrer Aussagekraft jedoch durch den statistischen Ansatz oder eine begrenzte Patientenanzahl limitiert.

Unsere Analyse fand daher an einem großen Patientenkollektiv und mithilfe eines multivariablen Cox-Modells statt.

METHODEN:

Es wurde in dieser bizzentrischen, retrospektiven, dynamischen Kohortenstudie bei 203 Patienten 0,1-10 Jahre nach Herztransplantation ergänzend zur Routineangiographie eine IVUS-Untersuchung durchgeführt.

Neben Stammdaten, immunologischen und nicht-immunologischen Parametern als Mittel des ersten Jahres nach der Transplantation, wurden die relevanten Messgrößen aus Angiographie und erster IVUS-Untersuchung erhoben. Endpunkte waren kardiale Ereignisse.

Unabhängige Prädiktoren wurden mithilfe eines bi- und multivariaten Variablenscreenings ermittelt.

ERGEBNISSE:

Innerhalb von $2,9 \pm 1,2$ Jahren (0,3-6,0) traten 37 kardiale Ereignisse auf. In der bivariaten Analyse ergaben sich Spender- und Empfängeralter, Empfängergeschlecht, Ischämiezeit, Cholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, BMI, Azathioprin-Dosis, Transplantationszentrum sowie Zeit nach Transplantation als signifikante Kovariablen neben der Angiographie und IVUS-Parametern. Mittels multivariabler Analyse waren nur eine pathologische Angiographie (RR 18,2; 95% KI 6,5-50,7), ein maximaler Intimaindex $>30\%$ im IVUS (RR 12,0; 95% KI 3,4-42,2) sowie ein erhöhter BMI (RR 5,6; 95% KI 2,2-14,4) unabhängige Prädiktoren (alle p-Werte $<0,0005$).

Daraufhin wurde ein klinisch praktisch anwendbarer Score mit vier möglichen Gruppen gebildet, deren Überlebenswahrscheinlichkeiten sich hoch signifikant ($p < 0,0001$) voneinander unterscheiden.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Diese multivariable Analyse belegt, daß der maximale Plaqueindex, und damit die IVUS-Untersuchung, nicht nur eine Rolle bei der morphologischen Charakterisierung der Transplantatvaskulopathie spielt, sondern zusätzlich zur Koronarangiographie eine prognostische Wertigkeit besitzt. Dies ist vor allem bei Patienten mit unauffälligem Angiographiebefund relevant. Von den klinischen Parametern hatte ein erhöhter BMI eine prädiktive Bedeutung, eine gezielte Gewichtsreduktion scheint daher eine relativ unkomplizierte Strategie zur Risikosenkung für kardiale Ereignisse zu sein.

Im Kalies' Score kann jedem herztransplantierten Patienten ein bestimmtes Risikoprofil zugeordnet und somit dessen persönliche Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis abgelesen werden. Dies könnte zu einer verbesserten Risikostratifizierung in der Betreuung herztransplanter Patienten beitragen. Je nach identifiziertem Risikoprofil können spezifische Nachsorgeintervalle vorgeschlagen und vor allem in Niedrigrisikogruppen invasive und kostspielige Untersuchungen vermieden werden.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

Akhlaghi F, Jackson CH, Parameshwar J, Sharples LD, Trull AK. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1258-64.

Akosah KO, Mohanty PK, Funai JT, Jesse RL, Minisi AJ, Crandall CW et al. Noninvasive detection of transplant coronary artery disease by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 1024-1038.

Billingham ME, Path FRC, Cary NRB et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. *J Heart Transplantation* 1990; 8: 207-211.

Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:S38-44.

Billingham ME. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart. *Clin Transplant* 1994; 8:289-92.

Bourge RC, Naftel DC, Constanzo-Nordin MR et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 549-62.

Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3H-9H.

Cohn JM, Wilensky RL, O'Donnell JA, Bourdillon PDV et al. Exercise echocardiography, angiography and intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77:1216-1219.

Conraads V, Lahaye I, Rademakers F, Heulen H, Rodrigus I, Vrints C, Moulijn A. Cardiac graft vasculopathy: aetiologic factors and therapeutic approaches. *Acta Cardiol* 1998; 53: 37-43.

Eich D, Thompson JA, Ko D et al. Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:45-9.

Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1042-46.

Fitzgerald PJ, St.Goar FG, Connolly AJ et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries: Is three layers the norm? *Circulation* 1992; 86: 39-50.

Fraund S, Pethig K, Franke U, Wahlers I, Harringer W, Cremer J, Fieguth HG, Oppelt P, Haverich A. Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? *Heart* 1999; 82: 47-51.

Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N. Coronary angiogram interpretation. *JAMA* 1978 ; 240 : 2053-56.

Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Valantine HA, Hill IR, Stinson EB. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am J Cardiol*. 1988;62:876-881.

Gao SZ, Hunt SA, Alderman EL et al. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 623-9.

Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman EL, Hill IR, Stinson EB. Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 673-9.

Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Valantine HA, Hill IR, Stinson EB. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:1029-35.

Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse B, Billingham ME, Morris RE. Treatment with rapamycin and mycophenolate acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*. 1995; 59: 655-661.

Hamasaki S; Higano ST, Suwaidi JA, Nishimura RA, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Cholesterol-lowering treatment is associated with improvement in coronary vascular remodeling and endothelial function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:737-43.

Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623-30.

Ho KKL, Anderson KM, Grossmann WB, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in the Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.

- Hosenpud** JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP. The registry of the international society for heart and lung transplantation: eleventh official report-1994. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 561-570.
- Jamieson** SW, Oyer P, Baldwin J et al. Heart transplantation for end stage ischemic heart disease: the Stanford experience. *Heart Transplant* 1984; 3: 224.
- Johnson** DE, Alderman EL, Schroeder JS et al. Transplant coronary artery disease. Histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 449-457.
- Johnson** MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S124-32.
- Kalies** Helen. Prädiktive Wertigkeit von IVUS-Parametern für kardiale Ereignisse bei Patienten nach Herztransplantation. Ein Beitrag zu Health Technology Assessment (HTA). November 1998.
- Kirklin** JK, Naftel DC, Levine TB, Bourge RC, Pelletier GB, O'Donnell J, Miller LW, Pritzker MR. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13(3): 394-404.
- Klauss** V, Mudra H, Überfuhr & Theisen K. Intraindividual variability of cardiac allograft vasculopathy as assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1995; 76; 463-6.
- Klauss** V, Ackermann K, Spes CH et al. Coronary plaque morphologic characteristics early and late after heart transplantation. In vivo analysis with intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1997a; 133: 29-35.
- Klauss** V, Henneke KH, Rieber J et al. Prospektive Untersuchung von Häufigkeit und Ausmaß spenderbedingter koronarer Herzkrankheit nach Herztransplantation mit intravaskulärem Ultraschall. *DMW* 1997b; 122: 1235-41.
- Kobayashi** J, Crawford SE, Backer CL, Zales VR, Takami H, Hsueh C, Huang L, Mavroudis C. Captopril reduces graft coronary artery disease in a rat heterotopic transplant model. *Circulation* 1993 ; 88 : 286-290.
- Liang** D, Gao SZ, Botas J et al. Prediction of angiographic disease by intracoronary ultrasonographic findings in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 980-7.
- McGiffin** DC, Savunen T, Kirklin JK, Naftel DC et al. Cardiac transplant coronary artery disease. A multivariable analysis of pretransplantation risk factors for disease development and morbid events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1081-8.

Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD et al. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995b; 14: 632-9.

Mehra MR, Ventura HO, Chambers R et al. Predictive Model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995c; 26: 1537-44.

Mehra MR, Ventura HO, Smart FW et al. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 1995e; 75:853-4.

Mehra MR, Ventura HO, Jain SP et al. Heterogeneity of cardiac allograft vasculopathy: Clinical insights from coronary angioscopy. *J Am Coll Cardiol* 1997a; 29: 1339-44.

Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB et al. The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal. *J Heart Lung Transplant* 1997b; 16: 743-51.

Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Stapleton DD, Collins TJ, Ramee SR, Mugo JP, White CJ. New developments in the diagnosis and management of cardiac allograft vasculopathy. *Tex Heart Inst J* 1995a; 22: 138-44.

Mehra MR, Stapleton DD, Ventura HO, Escobar A, Cassidy CA, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1994; 90: II 78-82.

Mennander A Tiisala S, Paavonen T et al. Chronic rejection of rat aortic allograft : II-administration of cyclosporine induces accelerated allograft arterosclerosis. *Arteriosclerosis* 1991; 4: 173-9.

Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA et al. Intravascular ultrasound imaging: In vitro validation and pathologic correlation. *L Am Cardiol* 1990; 16: 145-54.

Pethig K, Heublein B, Hoffmann A, Borlak J, Wahlers T, Haverich A. ACE-gene polymorphism is associated with the development of allograft vascular disease in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000 b; 19: 1175-82.

Pethig K, Heublein B, Haverich A. Cardiac allograft vasculopathy- coronary interventions and surgical options. *Z Cardiol* 2000 a; 9: IX/66-9.

Pethig K, Klauss V, Heublein B, Mudra H, Westphal A, Weber C, Theisen K, Haverich A. Progression of cardiac allograft vascular disease as assessed by serial intravascular ultrasound. Correlation to immunological and non-immunological risk factors. *Heart* 2000a; 84: 494-8.

Plugfelder PW, Boughner DR, Rudas L & Kostuk WJ. Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J* 1993; 125: 1583-91.

Radovencevic B, Poindexter S, Birovljev S et al. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J cardiothorac Surg* 1990; 4: 309-13.

Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP et al. Correlation of donor characteristics with transplant coronary artery disease as assessed by coronary angiography. *Am Cardiol* 1995a; 76: 340-345.

Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995b; 92: 3445-52.

Rickenbacher PR, Kemna MS, Pinto FJ et al. Coronary artery intimal thickening in the transplanted heart. *Transplantation* 1996; 61: 46-53.

Schmid C, Heeman U, azuma H, Tilney NL. Rapamycin inhibits transplant vasculopathy in long-surviving rat heart allograft. *Transplantation*. 1995; 60: 729-733.

Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med* 1993; 328: 164-70.

Schüler S, Matschke K, Mathias L et al. Coronary artery disease in patients with hearts from older donors: morphologic features and therapeutic implications. *Heart and Lung Transplant* 1993.

Sharples LD, Caine N, Mullins P et al. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation – rejection, infection and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991; 52: 244-52.

Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-247.

St.Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: in vivo evidence of angiographically silent intimal thickening. *Circulation* 1992; 85: 979-987.

Subramanian AK, Quinn TC, Kickler TS, Kasper EK, Tucker PC. Correlation of chlamydia pneumoniae infection and severity of accelerated graft arteriosclerosis after cardiac transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 761-4.

- Tuzcu** EM, Hobbs RE, Rincon G et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. *Circulation* 1995; 91: 1706-13.
- Uretzky** BF, Kormos RL, Zerbe TR et al. Cardiac events after heart transplantation: Incidence and predictive value of coronary arteriography. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S45-51.
- Ventura** HO, Mehra MR, smart FW, Stapleton DD. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *Am Heart J* 1995; 129: 791-9.
- Verhoeven** PP, Lee FA, Ramahi TM et al. Prognostic value of noninvasive testing one year after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 183-9.
- v.Classen** M, Diehl V & Kohlsieck K. *Innere Medizin*. 4. Neubearb. Auflage. Urban und Schwarzenberg, 1998.
- Weis** M, v.Scheidt W. Cardiac Allograft Vasculopathy-A Review. *Circulation* 1997; 96:2069-2077.
- Xiao** F, Chong A, Shen J. Pharmacologically induced regression of chronic transplant rejection. *Transplantation*. 1995;60:1065-1072.
- Yeung** AC, Davis SF, Hauptmann PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, valantine HA, Ventura HO, Wiedermann J, Wilensky R. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 Year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant*. 1995; 14: 9215-9220.

6.2. Abbildungen und Tabellen

Abb. 2.1 , S.20:	Segmenteinteilung nach Galbraith
Abb. 2.2 , S.21:	Schematische Darstellung eines mit der IVUS-Untersuchung erhaltenen Gefäßabschnittes
Abb. 2.3a , S.22:	Koronarangiogramm der LCA
Abb. 2.3b , S.22:	Intravaskuläre Ultraschallbilder mit konzentrischer Stenosierung
Abb. 3.1 , S.30:	Kaplan-Meier Überlebenskurve für kardiale Ereignisse
Abb. 3.2a-e , S.32f.:	Kaplan-Meier Überlebenskurven je nach Ausprägung der Stammdaten
Abb 3.3a-d , S.34:	Kaplan-Meier Überlebenskurven je nach Ausprägung weiterer nicht-invasiver Prädiktoren
Abb 3.4a , S.35:	Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Ausprägung des Schweregrads der Angiographie
Abb 3.4b-e , S.36:	Kaplan-Meier Überlebenskurven nach Ausprägung der IVUS-Parameter
Abb 3.5 , S.40:	Kaplan-Meier Überlebenskurven der vier gebildeten Risikogruppen (Kalies' Score)
Tab. 3.1 , S.26:	Stammdaten der Studienpopulation
Tab. 3.2 , S.27:	Weitere nicht-invasive potentielle Prädiktoren
Tab. 3.3 , S.29:	Potentielle invasive Prädiktoren
Tab. 3.4 , S.30:	Klinische Ereignisse
Tab. 3.5 , S.38:	Kombinationsmöglichkeiten für die Ausprägungen der Risikofaktoren aus dem Prädiktionsmodell
Tab. 3.6 , S.39:	Bildung eines vereinfachten Scores mit vier Ausprägungen (Kalies' Score)
Tab. 3.7 , S.41:	Mediane und mittlere Überlebenswahrscheinlichkeiten und 1-Jahres, 2-Jahres bzw. 4-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben

6.3. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei den Betreuern meiner Doktorarbeit, Prof. Dr. K. Theisen und Dr. V. Klauss, herzlich bedanken. Sie halfen mir bei der Integration und Einarbeitung in ihrer Abteilung im Klinikum Innenstadt und finanzierten die Fahrt nach Hannover. Dr. Klauss stand jederzeit zur Klärung medizinischer Fragen zur Verfügung.

Durch Herrn U. Siebert bekam ich den nötigen Einblick in die Welt der Statistik und wurde diesbezüglich mit Literatur ausgestattet.

Dr. K. Pethig von der Medizinischen Hochschule Hannover danke ich für das Vertrauen beim Überlassen der Daten und die gute Kooperation.

Ohne die Hilfe von Dr. J. Rieber und Helen Kalies wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dr. Rieber half mir beim Einarbeiten in die Thematik und beantwortete jederzeit fachliche Probleme. Helen Kalies leistete die statistische Vorarbeit. Beide gemeinsam halfen sie mir bei der Beschaffung der notwendigen Daten aus Hannover.

Bei den Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung fühlte ich mich immer willkommen und möchte mich für die gute Aufnahme bedanken.

Christian Mardeck und Phillip Schoof waren stets zur Stelle, wenn mal wieder unerwartet Computerprobleme auftraten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für die konstruktiven Kommentare und Verbesserungsvorschläge zu dieser Arbeit, sowie auch für die liebevolle mentale und finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums!

6.4. Lebenslauf

Persönliche Daten

Elke Pichlmeier
geboren am 28.10.1976 in München

Hözlweg 35
82467 Garmisch-Partenkirchen
Telefon: 08821/754501
Email: elkepi@gmx.de

AiP

seit August 02	Ärztin im Praktikum an der Kinder- und Kinderrheumaklinik in Garmisch-Partenkirchen
----------------	--

Medizinstudium

Mai 02	Abschluß des Medizinstudiums mit der Gesamtnote 2 3.Staatsexamen am 03.05.02 mit der Note 3,0
April 01 bis März 02	Praktisches Jahr an der Technischen Universität München 1.Tertial (April 01 bis Aug 01): Innere Medizin am Odense Universitetshospital, Dänemark 2.Tertial (Aug 01 bis Dez 01): Pädiatrie auf den Stationen Infektiologie und Säuglinge der Kinderklinik des Krankenhauses München-Schwabing 3.Tertial (Dez 01 bis März 02): Chirurgie in der Chirurgischen Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, München
seit Nov 97	Promotion über die „Prädiktive Wertigkeit von IVUS- Parametern für kardiale Ereignisse bei Patienten nach

Herztransplantation“ am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilian-Universität München

Nov 97 bis März 01

Klinischer Studienabschnitt an der Technischen Universität München

1. Staatsexamen am 23.03.99 mit der Note 2,0
2. Staatsexamen am 29.03.01 mit der Note 2,0

Nov 96 bis Juli 97

Vorklinischer Studienabschnitt an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Physikum am 05.09.97 mit der Note 3,0

Okt 95 bis Juli 96

Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität Leipzig

Schulausbildung

Abschluss

Abitur im Juni 95 (Notendurchschnitt 1,8)

Sept 86 bis Juni 95

Gymnasium Puchheim

Sept 82 bis Juli 86

Grundschule Puchheim

Kenntnisse und Interessen

EDV

MS Windows
Gute Internet- und E-Mail- Kenntnisse

Sprachen

Englisch fließend in Wort und Schrift
Französisch
Dänisch
Spanisch

Interessen

Sport (Bergsport, Volleyball, Schwimmen)
Fotografie
Reisen

Garmisch-Partenkirchen im Juli 2003

Erklärung

Hiermit bestätige ich, daß ich diese Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln, angefertigt habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

